Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 86 del 14 aprile 2005 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 14 aprile 2005** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 63

CONFERENZA PERMANENTE
PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI
E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DELIBERAZIONE 3 marzo 2005.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Ministro della salute e i Presidenti delle Regioni e delle Province autonome, concernente il Nuovo Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.

S O M M A R I O

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DELIBERAZIONE 3 marzo 2005.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Ministro della salute e i Presidenti delle Regioni e delle Province autonome, concernente il Nuovo Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 3 marzo 2005;

Visto l'art. 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che demanda a questa Conferenza la facoltà di sancire accordi tra Governo, regioni e province autonome, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze per svolgere attività di interesse comune;

Visto il decreto del Ministro della sanità 7 aprile 1999, n. 5, concernente il calendario per le vaccinazioni in età evolutiva, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 15 aprile 1999;

Visto il proprio atto repertorio n. 709 del 18 giugno 1999, con il quale si è sancito accordo sul Piano nazionale vaccini 1999-2000, nel quale si individuavano gli obiettivi da raggiungere, le aree prioritarie di intervento e le azioni necessarie per migliorare l'offerta delle vaccinazioni sul territorio nazionale;

Visto il proprio atto repertorio n. 1318 del 22 novembre 2001, con il quale è stato sancito accordo sui livelli essenziali di assistenza, nel cui ambito sono state incluse le vaccinazioni previste dal calendario nazionale;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 di definizione dei livelli essenziali di assistenza sanitaria, confermati dall'art. 54 della legge 27 dicembre 2002, n. 289, che, nel livello essenziale «assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro - punto I-F», tra le attività di prevenzione rivolte alla persona, individua le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate;

Vista la legge 18 ottobre 2001, n. 3, che — nel novellare l'art. 117 della Costituzione — annovera la «tutela della salute» tra le materie di potestà legislativa concorrente;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003, recante il Piano sanitario nazionale 2003-2005, che fissa gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute, conseguibili nel rispetto dell'accordo dell'8 agosto 2001, come integrato dalle leggi finanziarie per gli anni 2002-2003 in coerenza e nei limiti dei programmati livelli di assistenza;

Visto in particolare l'obiettivo di promozione di stili di vita salutari, prevenzione e comunicazione pubblica sulla salute, di cui al punto 2.9 del richiamato Piano, nonché il punto 3.2.9 dello stesso Piano relativo alle malattie trasmissibili prevenibili con la vaccinazione, in attuazione degli obiettivi adottati dall'Organizzazione mondiale della sanità;

Visto il proprio atto repertorio n. 1857 del 13 novembre 2003, con il quale si è sancito accordo sul Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, anche in risposta alla grave epidemia di morbillo che ha interessato il nostro Paese a partire dal 2002;

Vista la proposta di accordo concernente il nuovo Piano nazionale vaccini 2005-2007, inoltrata dal Ministero della salute con nota del 3 febbraio 2005;

Considerato che nell'incontro tecnico del 25 febbraio 2005 i rappresentanti delle regioni e delle province autonome hanno proposto modifiche al testo che, approfondite con i rappresentanti del Ministero della salute, hanno portato a taluni adeguamenti concordati del testo, recepiti in mia nuova stesura trasmessa dal Ministero della salute il 28 febbraio 2005;

Vista la nota della regione Veneto, coordinatrice interregionale dell'area servizi sanitari, con la quale è stata comunicata la richiesta di ripristinare il testo ministeriale in due punti, al paragrafo 2.2.3.4, come segue:

«Vaccinazioni di adolescenti sani e suscettibili», primo periodo: eliminare il seguente testo «Stabilita, dunque, la priorità di assicurare la protezione delle persone ad alto rischio, la vaccinazione degli adolescenti può essere proposta con l'obiettivo di intervenire sui soggetti che non hanno ancora avuto contatto con il virus selvaggio, evitando che rimangano suscettibili e possano successivamente infettarsi ed ammalare in età della vita in cui la frequenza e gravità delle complicanze da varicella sono maggiori che in età pediatrica.», e sostituire con il seguente testo; «La vaccinazione degli adolescenti può essere proposta, una volta che adeguati programmi di vaccinazione siano stati condotti, per assicurare la protezione delle persone ad alto rischio. L'obiettivo di questa strategia è quello di intervenire sui soggetti che non hanno ancora avuto contatto con il virus selvaggio, evitando che rimangano suscettibili e possano successivamente infettarsi ed ammalare in età della vita in cui la frequenza e gravità delle complicanze da varicella sono maggiori che in età pediatrica.»;

«obiettivi di copertura del programma di vaccinazione», ultimo periodo: dopo le parole «sarà proposta», eliminare le parole «considerando al contempo l'assoluta priorità di assicurare la protezione delle persone ad alto rischio», ed introdurre le parole: «una volta che

adeguati programmi di vaccinazione siano stati condotti per assicurare la protezione delle persone ad alto rischio»;

Acquisito su tale richiesta, per le vie brevi, l'assenso tecnico del Ministero della salute;

Acquisito nell'odierna seduta l'assenso del Ministro della salute e dei presidenti delle regioni e delle province autonome sul testo del presente accordo, che recepisce la richiesta del coordinamento interregionale, nei termini sopra richiamati e formalizzati, tra l'altro, dalle regioni nell'allegato sub *B*, parte integrante del presente atto;

SANCISCE ACCORDO

tra il Ministro della salute e i presidenti delle regioni e delle province autonome di Trento e Bolzano, nei termini di cui all'allegato sub *A* e con le modifiche di cui all'allegato *B*, parti integranti del presente accordo.

Roma, 3 marzo 2005

Il presidente: La Loggia

Il segretario: Carpino

Allegato *A*

SOMMARIO

Nel 1999 veniva approvato, sotto forma di Accordo tra Governo, regioni e province autonome di Trento e Bolzano, il primo Piano Nazionale vaccini, in esecuzione del Piano sanitario nazionale 1998-2000.

Il PNV 1999-2000 indicava gli obiettivi di salute, le strategie e le priorità per alcune malattie infettive prevenibili con vaccino, per le quali erano già previsti obblighi o raccomandazioni per l'attuazione di misure di prevenzione vaccinale.

Le indicazioni fornite dal PNV 1999-2000 hanno contribuito, in moda sostanziale, alla acquisizione di una sempre migliore consapevolezza del valore delle vaccinazioni come strumento di medicina preventiva e ineguagliabile mezzo per il miglioramento dello stato generale di salute della popolazione.

A distanza di circa 6 anni, alla luce tanto dei cambiamenti intervenuti nell'assetto istituzionale del Paese, con il trasferimento alle regioni ed alle province autonome di sempre maggiori responsabilità in materia di tutela della salute, quanto della comparsa sulla scena di nuovi strumenti per la prevenzione vaccinale, la commissione vaccini del Ministero della salute ha elaborato un documento per la promozione delle vaccinazioni in Italia, che rappresenta il doveroso aggiornamento del precedente Piano nazionale vaccini.

In definitiva, il documento è stato redatto considerando i seguenti obiettivi generali:

mantenere elevate coperture vaccinali per le malattie per le quali sono stati raggiunti gli obiettivi previsti dai Piani sanitari nazionali 1998-2000 e 2003-2005, nonché dall'Ufficio regionale europeo dell'Organizzazione mondiale della sanità.

promuovere appropriati interventi vaccinali di recupero per le malattie per le quali è già stata definita una strategia operativa di base, ma per le quali non sono ancora stati raggiunti livelli di copertura ottimali;

fornire indicazioni sui nuovi obiettivi perseguibili e sull'avvio di iniziative mirate di prevenzione vaccinale in seguito alla recente disponibilità di nuovi vaccini, come indicato dal PSN 2003-2005;

incrementare la sicurezza delle pratiche di immunizzazione;

incrementare gli interventi di ordine strutturale, organizzativo, formativo e comunicativo necessari per consentire l'evoluzione della politica vaccinale dall'ambito degli interventi impositivi a quello della partecipazione consapevole delle famiglie.

Il documento, d'ora in avanti chiamato per semplicità Piano, consta di tre parti: la prima, dedicata ad una disanima della situazione epidemiologica nazionale delle malattie prevenibili con vaccino oggetto di interesse nel PNV 1999-2000, dopo avere illustrato i risultati ottenuti in termini di aumento delle coperture vaccinali e controllo delle malattie bersaglio, individua i nuovi obiettivi di salute da raggiungere con le vaccinazioni e le relative strategie di scelta.

Nella parte prima vengono inoltre affrontate le problematiche derivanti dalla comparsa sulla scena di nuovi vaccini, con particolare riferimento alla necessità di delineare strategie appropriate alla realtà nazionale e regionale, e viene proposto un calendario delle vaccinazioni di provata efficacia, da offrire sulla base delle strategie delineate.

Infine, viene accennato alla necessità di intraprendere il percorso culturale, sia tra gli operatori sanitari che verso la popolazione generale, per arrivare, in tempi appropriati, al superamento della annosa questione dell'obbligo vaccinale.

La parte seconda è dedicata alla delicata problematica dei possibili eventi avversi a seguito di vaccinazione, esaminando le modalità per l'attuazione di una corretta sorveglianza che non si limiti alla notifica, peraltro obbligatoria, dell'evento, ma assicuri un adeguato follow up dei casi di reazione avversa grave, anche ai fini del giusto indennizzo da corrispondere a quei casi, per quanto rarissimi, di complicanze gravi ed irreversibili a seguito di vaccinazione.

A completamento del Piano viene proposta una ricca sezione di appendici relative ad aspetti pratici della implementazione delle attività vaccinali, nonché una parte che fornisce indicazioni anche sugli aspetti più propriamente operativi della attuazione delle strategie vaccinali, dalla garanzia di un sistema di qualità certificata e periodicamente verificata, alla adesione consapevole alle vaccinazioni, difficile — se non impossibile — in assenza di adeguati programmi di comunicazione e, nell'ottica di un progressivo e definitivo superamento dell'obbligo vaccinale, rivisita le azioni ritenute più efficaci ed adeguate per migliorare le coperture vaccinali.

INTRODUZIONE

Le vaccinazioni sono uno strumento di prevenzione concettualmente semplice, ma formidabile: imitano la natura per costruire le difese immunitarie senza subire i danni delle malattie!

Con vaccini somministrati una tantum o alcune volte nel corso della vita, si costruisce una memoria immunitaria di lunghissima durata, senza le conseguenze, a volte devastanti, delle malattie.

Non viene mai sufficientemente ribadito il concetto che, insieme a quella di acqua non contaminata, la disponibilità di vaccini efficaci e sicuri ha fornito il massimo contributo in termini di miglioramento dello stato generale di salute di una popolazione.

Le malattie infettive non riconoscono confini geografici e/o politici e tutte, ma in particolare quelle prevenibili da vaccino, chiedono un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione ed il loro controllo: le grandi battaglie dell'OMS per l'eliminazione o l'eradicazione di una malattia infettiva vengono spesso realizzate sulla base di strategie vaccinali globali.

Anche l'Unione Europea tenta con sempre più insistenza una armonizzazione delle politiche vaccinali dei suoi 25 Stati membri; ancor più per vaccini di recente introduzione sul mercato che, mentre hanno raggiunto forma omogenea nell'unica registrazione all'Agenzia europea del farmaco, non riescono a proporsi in un'offerta attiva omogenea nell'intera unione.

Lo stesso successo delle vaccinazioni, d'altra parte, ha contribuito ad enfatizzare i pochi, ma non per questo minimizzati, aspetti negativi connessi alla loro pratica, rispetto agli enormi ed innegabili benefici.

L'antica visione del vaccino come «obbligo di Stato», fatto dovuto, semiautomatico, non ne ha permesso una adeguata valorizzazione. A tutto ciò si aggiunge il fatto che, quanto più le campagne vaccinali hanno successo, tanto più si allontana dalla popolazione la percezione del rischio di malattia e, di conseguenza, si ingigantisce il bassissimo rischio di effetti collaterali nocivi da vaccino; ciò, insieme ad innegabili problemi di comunicazione, ha contribuito alla costruzione di una diffusa diffidenza antivaccinale, che ha fatto perdere di vista l'altra faccia del problema: le malattie e le loro gravi conseguenze evitate grazie alle vaccinazioni.

Anche sul piano economico i vaccini soffrono di scarsa considerazione; sebbene la spesa complessiva per l'attuazione delle campagne di prevenzione vaccinale rappresenti una minima parte della spesa per la salute (circa l'1 per mille!), in aziende unità sanitarie locali dal

budget annuale di molte centinaia di milioni di euro viene spesso lamentata la mancanza di risorse per l'acquisto di vaccini, mentre non si batte ciglio per l'acquisto dell'ultima macchina ad alta tecnologia, né si discute dell'imponente spesa per altri prodotti farmaceutici.

È utile in ogni caso ricordare che:

1) nell'utilizzazione dei fondi vincolati per gli obiettivi di PSN relativi all'annualità 2004 (i cui progetti sono in fase di predisposizione ed approvazione) le regioni si sono impegnate a destinare non meno del 20% delle risorse disponibili, per un importo nazionale di circa 200 milioni di euro all'implementazione locale del Piano nazionale della prevenzione attiva (Cernobbio, aprile 2004), delle cui 4 linee applicative una è dedicata al tema delle vaccinazioni;

2) la legge finanziaria 2005 prevede che l'intesa Stato-regioni, che aggiornerà l'Accordo dell'8 agosto 2001, dovrà obbligatoriamente prevedere la realizzazione di un Piano nazionale della prevenzione. Il Ministero della salute proporrà che tale Piano sia costituito da una piena ed integrata applicazione del Piano di prevenzione attiva di Cernobbio, sopra ricordato, e che per la sua realizzazione, ad integrazione dei fondi già vincolati per gli obiettivi di PSN nel triennio 2005-2007, sia previsto un ulteriore stanziamento dedicato a valere sulle risorse complessive del SSN nello stesso triennio.

A questo proposito va ricordata la necessità di garantire, in modo uniforme a tutta la popolazione italiana, un uguale diritto all'accesso alla prevenzione vaccinale: purtroppo i dati sulle coperture vaccinali continuano a segnalare disequità geografiche ed anche disequità per stato socioeconomico disequità ingiuste ed anticostituzionali.

Va quindi incrementato lo sforzo per superare questi problemi, anche per affrontare i nuovi traguardi che la ricerca biomedica ci offre.

Il Piano sanitario nazionale 2003-2005 (decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003 [1)]) prevede sommariamente un impegno sulle vaccinazioni, riassumibile nei seguenti obiettivi:

eliminazione entro il 2007 del morbillo, con relativa certificazione entro il 2010;

incidenza inferiore ad 1 per 100.000 abitanti per parotite, pertosse e malattie invasive causate da Haemophilus influenzae di tipo B entro il 2010;

avvio di iniziative mirate di prevenzione vaccinale, orientate alla riduzione dell'incidenza di varicella e malattie invasive da pneumococco.

Tali risultati, conseguibili mediante iniziative che permettano il raggiungimento di adeguati livelli di copertura vaccinale, prevedono un impegno da parte dello Stato, delle regioni e delle province autonome meglio definito dall'Accordo sui livelli essenziali d'assistenza (Accordo Stato-regioni del 22 novembre 2001 [2)] decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 [3)]).

Questi fondamentali atti, tuttavia, non offrono dei veri e propri indirizzi di politica vaccinale, indispensabili ai fini della realizzazione di un percorso comune e condiviso nelle attività di prevenzione vaccinale.

Per gli obiettivi previsti dal precedente Piano sanitario nazionale 1998-2000, questa lacuna fu superata mediante la preparazione e l'approvazione, nei termini di Accordo Stato-Regioni, del Piano nazionale vaccini 1999-2000 (provvedimento 18 giugno 1999 [4)]). Tale Piano ha avuto ripercussioni positive sulle politiche vaccinali del Paese, tanto da permettere, nel giro di pochi anni, un vero e proprio balzo in avanti della prevenzione vaccinale, soprattutto per ciò che concerne le vaccinazioni non obbligatorie.

In questi anni sono intervenuti nuovi elementi che esigono un aggiornamento del precedente Piano nazionale vaccini, peraltro già ideato come valevole per un limitato termine, e che impongono la costruzione di un nuovo Piano nazionale vaccini. Si citano, a titolo di esempio, i principali:

1) le modifiche del titolo V della Costituzione italiana, che assegna alle regioni le competenze in materia di prevenzione;

2) l'ingresso nell'Unione europea di dieci nuovi Paesi, portatori, tra l'altro, di importanti problematiche vaccinali;

3) il Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, approvato nei termini di Accordo Stato-regioni alla fine del 2003 [5)], anche in risposta alla grave epidemia di morbillo che ha interessato il nostro Paese a partire dal 2002;

4) il grande progresso nel campo delle vaccinazioni realizzato dal Paese, anche grazie al Piano nazionale vaccini precedente, con il superamento delle lacune che ci relegavano, per alcune vaccinazioni, all'ultimo posto tra i Paesi europei;

5) l'autorizzazione all'immissione in commercio, e l'utilizzazione, di nuovi vaccini contro le malattie invasive da pneumococco, la meningite da N. meningitidis sierogruppo C e la varicella, che permettono altre attività di prevenzione vaccinale;

6) l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuove combinazioni vaccinali, già in ampio uso nel Paese, e che impongono la riformulazione di alcuni aspetti delle strategie vaccinali.

Per questi motivi la Commissione nazionale vaccini ha predisposto per il Ministero della salute una proposta di Piano nazionale vaccini 2004-2006, che verrà emanato una volta stipulato il relativo Accordo tra Governo, regioni e province autonome.

La priorità nelle scelte delle strategie vaccinali: criteri generali.

In considerazione del fatto che negli ultimi anni si sono resi disponibili nuovi vaccini e, probabilmente e auspicabilmente, altri se ne potrebbero proporre in un futuro prossimo, è opportuno fare un breve riferimento a come si giunga alla raccomandazione di una vaccinazione, comprendendola nel calendario delle vaccinazioni attivamente offerte alla popolazione.

Il processo di definizione delle priorità nel campo delle vaccinazioni è un processo tecnico-scientifico complesso, che tende prevalentemente a due obiettivi: realizzare la migliore allocazione di risorse per massimizzare i risultati di salute, secondo principi di equità e solidarietà; richiedere che siano investite risorse adeguate per garantire il diritto alla protezione per le malattie prevenibili con le vaccinazioni.

Senza voler entrare nello specifico, per grandi linee, l'introduzione di una nuova vaccinazione nel calendario di un Piano nazionale deve essere considerata tenendo conto dell'impatto che le diverse strategie di introduzione produrrebbero nel nostro Paese, in base alle conoscenze scientifico-epidemiologiche della patologia che si vuole prevenire e alle prove di efficacia e di sicurezza del vaccino in questione.

Considerati, dunque, gli obiettivi di salute che possono essere raggiunti e che devono essere condivisi da decisori, personale sanitario e popolazione generale, i vaccini registrati nel nostro Paese, per i quali siano state valutate le caratteristiche di sicurezza ed efficacia, possono essere indicati per la tutela del singolo bambino, indipendentemente da una loro valutazione in termini di priorità rispetto agli altri vaccini disponibili e somministrabili per obbligo di legge o raccomandazione.

Altro discorso è la raccomandazione di un vaccino; tale fase infatti è frutto di una valutazione in termini di necessità per la comunità, perché la vaccinazione sia assicurata come livello uniforme di assistenza a tutta la popolazione o ad alcuni suoi sottogruppi ad alto rischio.

Il confronto tra le diverse strategie possibili permetterà di ordinarle facendo riferimento, dunque, al succitato impatto e tenendo conto della fattibilità di una campagna di vaccinazione con riferimento agli obiettivi di popolazione previsti e, secondariamente, dei costi.

Per definire le priorità di scelta nelle vaccinazioni, devono essere considerati:

l'analisi dell'impatto che l'introduzione di una strategia di vaccinazione può avere nel nostro Paese, che si basa essenzialmente sulla valutazione delle caratteristiche epidemiologiche della malattia che si vuole prevenire e sulla efficacia della vaccinazione;

[1)] *Gazzetta Ufficiale* supplemento ordinario n. 95 al n. 139 del 18 giugno 2003.

[2)] *Gazzetta Ufficiale* n. 19 del 23 gennaio 2002.

[3)] *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002.

[4)] Provvedimento 18 giugno 1999, *Gazzetta Ufficiale* supplemento ordinario n. 144 al n. 176 del 29 luglio 1999.

[5)] Deliberazione 13 novembre 2003, *Gazzetta Ufficiale* supplemento ordinario n. 195 al n. 297 del 23 dicembre 2003.

il confronto tra le diverse strategie definite attraverso un modello che tenga conto soprattutto dell'importanza in termini di salute (impatto della vaccinazione) ma anche della possibilità di intervenire in modo efficace (possibilità di reale implementazione).

La valutazione dell'impatto sarà effettuata, secondo principi generali, tenendo conto che:

essa è finalizzata a stabilire delle priorità, pertanto il dettaglio con cui verrà condotta è proporzionale al livello necessario alla decisione (che sarà minore per malattie già da tempo definite come prioritarie per gravità e frequenza, maggiore per quelle patologie per le quali stabilire l'impatto relativo è meno immediato e diretto);

dovendo stabilire il vantaggio di salute atteso introducendo la vaccinazione, siano definiti il peso epidemiologico della malattia e della efficacia della vaccinazione, attraverso una revisione sistematica della letteratura;

per quanto riguarda gli obiettivi di salute, si propone di considerare la riduzione, in ordine di importanza di: mortalità, sequele permanenti gravi, complicanze e ricoveri, incidenza di malattia e spese di assistenza;

i dati riguardanti l'incidenza delle malattie sono riferiti ad una popolazione completamente suscettibile e, quindi, ad una situazione di assenza di vaccinazione (per le molte malattie ad elevata infettività, e tipiche della prima infanzia, si assume che tutte le persone, prima o poi nel corso della vita, siano destinate ad ammalarsi);

l'incidenza cumulativa dei casi ed il numero dei decessi, complicanze e ricoveri evitabili vengono calcolati per tutto il periodo di efficacia della vaccinazione.

Un possibile modello per il confronto tra le diverse strategie vaccinali è quello che propone di ordinare i problemi di salute in base a:

dimensione della popolazione;

gravità della patologia;

possibilità di intervenire in modo efficace.

Una volta ordinate le strategie considerate, si potrà decidere quali vaccinazioni debbano essere garantite e incluse tra i livelli uniformi di assistenza, secondo le disponibilità organizzative ed economiche. Il costo delle diverse vaccinazioni e le risorse organizzative necessarie per ciascuna strategia vaccinale, viene così presentato in modo cumulato a partire dalla cima della lista delle priorità. In tal modo, è possibile individuare le attività che possono essere garantite dalle risorse disponibili e, al tempo stesso, le risorse aggiuntive da reperire per permettere un ampliamento dei livelli di protezione con le vaccinazioni.

Ciò premesso, è comunque ormai indubbio per gli operatori del settore e, si spera, anche per gli organi amministrativi, che il processo di riqualificazione delle attività vaccinali passi anche attraverso una corretta e giusta considerazione delle risorse necessarie per condurle, alla stregua di altre prestazioni sanitarie. La scarsa considerazione in cui sono tenute le attività di prevenzione, a fronte delle prestazioni di diagnosi e cura, ha comportato il realizzarsi delle differenze nell'offerta dell'attività vaccinale sul territorio nazionale e, conseguentemente, ha portato a trascurare l'aspetto forse più nobile di un sistema sanitario nazionale: la tutela dell'individuo sano.

Parte prima

1. *Malattie prevenibili con la vaccinazione: cosa è cambiato negli ultimi 5 anni.*

Le vaccinazioni sono tra gli interventi preventivi più efficaci a disposizione della Sanità pubblica e costituiscono uno strumento fondamentale delle attività di promozione della salute. Grazie alle vaccinazioni è infatti possibile prevenire in modo efficace e sicuro malattie gravi o che possono causare importanti complicanze, sequele invalidanti e morte. Inoltre, la vaccinazione attuata su larga scala, secondo strategie appropriate, può consentire non solo il controllo delle malattie bersaglio, ma anche la loro eliminazione o addirittura l'eradicazione dell'infezione a livello mondiale, traguardo già raggiunto per il vaiolo e ormai prossimo per la poliomielite.

La strategia nazionale di vaccinazione fa parte del vasto disegno nel campo della Sanità pubblica orientato a privilegiare interventi che migliorino la salute e prevengano le malattie, riducendo in questo modo i bisogni e le spese necessarie alle cure.

Attualmente in Italia rimangono obbligatorie per tutti i nuovi nati le vaccinazioni contro difterite, tetano, poliomielite, epatite virale B. Se pure il ricorso all'obbligo di legge può apparire anacronistico ai giorni nostri, va ricordato che lo strumento legale ha garantito il diritto alla salute e alla prevenzione di ogni bambino sul territorio nazionale e ha fornito la copertura finanziaria delle spese di vaccinazione, permettendo un ottimo controllo delle malattie così prevenibili.

Ben prima di altri Paesi europei l'Italia ha eliminato la poliomielite (ultimi casi indigeni nel 1982), di cui è stata ufficialmente certificata l'eradicazione a livello europeo nel giugno 2002.

L'ultimo caso di difterite in età pediatrica in Italia (peraltro in una bambina non vaccinata) risale al 1991 e da diversi decenni non si registrano casi di tetano in età pediatrica o adolescenziale; inoltre, l'incidenza dell'epatite virale B ha subito, dal 1991 ad oggi, una drastica riduzione, superiore all'80%, nei gruppi di età destinatari dell'intervento vaccinale (0-14 e 15-24 anni).

D'altra parte, anche nel campo delle vaccinazioni raccomandate sono stati realizzati progressi, particolarmente evidenti nel caso della pertosse che, a partire dalla seconda metà degli anni '90, ha raggiunto valori elevati di copertura (90%), mentre la percentuale di bambini adeguatamente vaccinati contro morbillo, rosolia e parotite e contro le infezioni invasive da Hib era ancora insoddisfacente (rispettivamente 56% e 20%) fino a pochi anni fa, con grandi differenze tra regioni (fonti: indagine ICONA, ISS 1998, Ministero della Salute, dati amministrativi forniti da regioni e province autonome).

È proprio a partire dalla seconda metà degli anni '90 che sono state intraprese numerose iniziative ed azioni volte a migliorare la protezione vaccinale della popolazione italiana; in particolare, dopo l'approvazione del Piano sanitario nazionale 1998-2000, che per la prima volta indicava in maniera inequivocabile gli obiettivi operativi per tutte le vaccinazioni; nel 1999 è stato approvato dalla Conferenza Stato-regioni il primo Piano nazionale vaccini, che identificava per gli anni 1999-2000 gli obiettivi da raggiungere, le aree prioritarie di intervento e le azioni necessarie per migliorare l'offerta delle vaccinazioni sul territorio nazionale.

Nello stesso anno è stato pubblicato il nuovo calendario per le vaccinazioni in età evolutiva (decreto ministeriale n. 5 del 7 aprile 1999 [1]), che includeva le vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse, polio, epatite virale B, infezioni invasive da Hib, morbillo, parotite e rosolia, senza distinzione tra le obbligatorie e le raccomandate.

Nel 2001, le vaccinazioni previste dal calendario nazionale sono state incluse nell'Accordo tra Stato-regioni e province autonome sui Livelli essenziali di assistenza - LEA (Accordo del 22 novembre 2001 [2]).

La modifica del titolo V della Costituzione [3], entrata in vigore nel 2001, ha individuato le aree di legislazione esclusiva o concorrente dello Stato e delle Regioni, identificando la tutela della salute tra le materie di legislazione concorrente per le quali la proprietà legislativa spetta alle regioni, salvo che per la determinazione dei principi fondamentali, riservata alla legislazione dello Stato; viene in questo modo salvaguardata la stretta interdipendenza tra Stato e regioni in materia, tra l'altro, di strategie vaccinali.

Il Piano sanitario nazionale 2003-2005, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 23 maggio 2003 nel riportare l'attenzione sulla necessità di un maggiore e più efficace controllo di alcune malattie prevenibili con vaccino, ed in particolare, del morbillo, segnala le possibilità offerte dalla disponibilità di nuovi ed efficaci vaccini, che consente l'avvio di ulteriori iniziative mirate di prevenzione vaccinale.

Nel 2003, infine, la Conferenza Stato-regioni ha sancito l'accordo sul Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (deliberazione 13 novembre 2003 [4]), che delinea le azioni da attuare per eliminare queste malattie entro il 2007.

A questi aspetti normativi, si aggiunge il fatto che dal 1998 ad oggi sono stati introdotti sul mercato nuovi vaccini, sia come combinazione di prodotti già in uso (vaccini combinati tetra, penta ed esavalenti), sia come prodotti non disponibili prima, quali i vaccini coniugati contro le infezioni invasive da pneumococco, i vaccini contro le infezioni da meningococco C, e quello contro la varicella.

Per valutare l'impatto sulla copertura vaccinale di tutti questi elementi, nel 2003 è stata condotta una nuova indagine campionaria nazionale (ICONA 2003, ISS).

I risultati mostrano, così come i dati routinari forniti al Ministero della salute da regioni e province autonome [5]. nel campione oggetto dell'indagine (bambini nati tra il 15 gennaio 2001 ed il 15 gennaio 2002), un miglioramento rispetto alla precedente indagine campionaria condotta nel 1998, ed il raggiungimento degli obiettivi nazionali previsti per tutte

---

[1] *Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 15 aprile 1999.

[2] *Gazzetta Ufficiale* n. 19 del 23 gennaio 2002.

[3] Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001.

[4] Gazzetta Ufficiale supplemento ordinario n. 195 al n. 297 del 23 dicembre 2003.

[5] Per l'anno 2003 i dati di copertura sono stati forniti, alla data del 14 agosto 2004, da 18 tra regioni e province autonome, rappresentative di oltre il 95% della popolazione nazionale.

le vaccinazioni tranne Hib ed MPR. Infatti, le stime nazionali di copertura tra i 12 e 24 mesi di età per DT, poliomielite, epatite B e pertosse sono superiori al 95% (dato routinario per il 2003: 95,6 per DTP, 96,5 per DT-DTP, 96,5 per polio, 95,2 per epatite B). La copertura vaccinale per l'Hib, pur essendo inferiore al 95%, è aumentata di oltre quattro volte rispetto al 1998, passando dal 20% all'89% (dato routinario 2003: 89,9). È presumibile che questo risultato sia attribuibile soprattutto al largo uso di vaccini combinati, che associano questo vaccino agli altri previsti nel primo anno di vita. L'indagine sul tipo di vaccino utilizzato ha infatti mostrato come l'85% circa delle vaccinazioni anti-Hib sia stato effettuato con prodotti combinati a quattro o più componenti.

Per quanto riguarda la vaccinazione MPR, il divario tra aree geografiche si è notevolmente ridotto rispetto al 1998, grazie all'incremento delle coperture vaccinali osservato in tutte le regioni del centro-sud; tuttavia la stima di copertura nazionale nei bambini tra 15 e 24 mesi è ancora inferiore all'80% (76%, mentre il dato routinario si attesta su valori dell'83,6).

I risultati dell'indagine ICONA hanno mostrato inoltre che la protezione dei bambini con patologie croniche, per cui sono raccomandate vaccinazioni ulteriori rispetto a quelle routinarie, non è praticata adeguatamente. Questo si nota soprattutto per la vaccinazione antinfluenzale, che è stata praticata da meno del 10% dei bambini a rischio.

In questo contesto appare sempre più importante poter disporre di evidenze scientifiche su cui basare le strategie ed istituire a tal fine meccanismi di verifica e monitoraggio della prestazione di prevenzione, che permettano una tempestiva valutazione in termini di efficacia e di efficienza dei programmi vaccinali.

La situazione epidemiologica delle malattie prevenibili da vaccino, oltre ad essere sintetizzata nella tabella 1, per ciò che concerne coperture vaccinali e numero di casi notificati, è illustrata nei paragrafi che seguono in cui viene dato particolare rilievo ai cambiamenti occorsi negli ultimi cinque anni, sia per quanto riguarda l'andamento delle malattie, per le quali sono già in atto programmi vaccinali per il raggiungimento degli obiettivi definiti dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e ribaditi da quello 2003-2005, sia per quanto concerne i nuovi vaccini che sono nel frattempo diventati disponibili. Alla fine di ogni paragrafo, vengono illustrati i possibili obiettivi di salute dell'eventuale programma esteso di vaccinazione, gli obiettivi di copertura vaccinale e le azioni da intraprendere.

TABELLA 1: Malattie prevenibili da vaccino. Sintesi dei livelli di copertura vaccinale raggiunti nel 2003 e del numero medio di casi notificati negli anni 1998-2002.

Malattia	Copertura vaccinale anno 2003* (%)	Copertura vaccinale anno 2003** (%)	Media casi annuali 1998-2002***	Media casi annuali 1998-2002*** classe 0-14 anni
Difterite	96,5	95,8	0	0
Poliomielite	96,5	95,7	0	0
Tetano	96,5	95,8	85	0
Epatite virale B	95,2	95,5	1.545	42
Pertosse	95,6	95,2	3.540	3.390
Infezioni invasive da Hib	89,9	87,0	67	50
Morbillo (M-MPR1)	83,6	76,9	5.456	4.651
Rosolia (MPR)	82,1	76,9	3.685	2.356
Parotite (MPR)	82,1	76,9	24.663	22.103
Varicella	nd	0,5	100.700	87.531
Infezioni invasive da meningococco	nd	nd	221	104
Infezioni invasive da pneumococco	nd	0,1	256	53
Influenza§	60,3	nd	4.300.000	1.500.000

nd: non disponibile.

* Fonte: dati routinari forniti al Ministero della salute da regioni e province autonome.

** Fonte: ICONA 2003.

*** Fonte: Sistema nazionale di notifica obbligatoria (http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/malattie.jsp).

§ La copertura vaccinale è riferita agli individui ≥65 anni per la stagione 2002-2003 (fonte: http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/documenti/Campagna.vaccinale2002-2003.pdf); il numero di casi è stimato dal sistema sorveglianza dell'influenza per le stagioni 1999-2000, 2000-2001, 2001-2002.

2. *Obiettivi da raggiungere con le vaccinazioni e strategie di scelta.*

2.1. *Obiettivi di salute e strategie di scelta per le vaccinazioni già in uso.*

2.1.1. *Difterite.*

Programma attuale di vaccinazione (decreto ministeriale n. 5 del 7 aprile 1999): tre dosi nel primo anno di vita (ciclo primario), seguite da due richiami rispettivamente a 5-6 anni, e tra 11 e 15 anni. Ulteriori richiami sono raccomandati a cadenza decennale.

La copertura vaccinale nazionale media per il ciclo primario è del 96%, ed è superiore al 90% in tutte le regioni.

Non sono disponibili dati di copertura vaccinale relativi ai richiami per adolescenti ed adulti, tuttavia, uno studio di sieroepidemiologia condotto negli anni 1996-1997 ha mostrato che più del 95% della popolazione tra 2 e 19 anni è adeguatamente protetta. In seguito, il titolo anticorpale diminuisce con l'età e circa il 30% degli individui tra i 40 e 59 anni non presenta anticorpi sierici a titoli protettivi contro la difterite. Questa elevata percentuale di soggetti potenzialmente suscettibili, osservata anche nelle altre nazioni industrializzate, è dovuta alla diminuzione nel tempo della protezione conferita dalla vaccinazione, associata alla mancata effettuazione di periodici richiami ed all'assenza di stimolazione naturale della risposta immune per la riduzione della circolazione del germe («booster naturali»).

Epidemiologia. Il raggiungimento ed il mantenimento nel tempo di elevate coperture vaccinali in età pediatrica, particolarmente a partire dalla seconda metà degli anni 60, quando la vaccinazione antidifterica è stata eseguita routinariamente in associazione con l'antitetanica, ha consentito una rapida diminuzione del numero di casi, per cui la difterite è ormai in Italia una malattia rarissima: dal 1990 al 2003 sono stati riportati complessivamente 5 casi tra confermati in laboratorio e probabili, di cui l'ultimo nel 1995. Di questi cinque casi, uno — mortale — era importato dall'estero, mentre un altro, ad esito altrettanto infausto, riguardava una bambina italiana non vaccinata contro la difterite. A questi, vanno aggiunti due casi di cosiddetta pseudodifterite, con isolamento di C. ulcerans produttore di tossina difterica. Il riscontro di ceppi di corinebatteri non difterici in grado di produrre tossina e, quindi, di dare luogo ad una forma clinica in tutto e per tutto simile alla difterite classica, è sempre più frequente nei Paesi industrializzati, e costituisce elemento non trascurabile nelle strategie di prevenzione.

Peraltro, la difterite è ancora presente in molte parti del Mondo, tra cui l'Europa dell'Est, dove negli anni '90 si è verificata una vasta epidemia, con oltre 250.000 casi. Il rischio di malattia è quindi sempre attuale; la diminuzione della copertura vaccinale tra i bambini, la presenza di sacche di popolazione in condizioni socialmente disagiate, i frequenti viaggi internazionali rappresentano potenziali fattori di rischio per la sua diffusione.

Vaccini disponibili. I vaccini contro la difterite sono disponibili in formulazione pediatrica e per adulti. La formulazione pediatrica ha un contenuto di almeno 30 unità internazionali (U.I.) di anatossina difterica per dose, ed è utilizzata per il ciclo primario ed i richiami fino a 6 anni di età. Dal 1998 ad oggi sono stati introdotti in commercio numerosi prodotti combinati a quattro o più componenti, in cui il vaccino antidifterico a formulazione pediatrica è associato, oltre che al vaccino antitetanico ed antipertosse acellulare, anche ad Hib, IPV ed antiepatite B. Tutti questi prodotti sono privi di tiomersale. I prodotti maggiormente utilizzati nel Paese per le vaccinazioni dei nuovi nati sono attualmente gli esavalenti, che combinano tutti i vaccini sopramenzionati.

La formulazione per adulti ha un ridotto contenuto di anatossina (2-4 U.I. per dose) e viene utilizzata per le dosi di richiamo oltre i 6 anni e per la vaccinazione di adolescenti e adulti. Attualmente sono disponibili sul mercato vaccini combinati che associano la componente antidifterite di tipo adulto al vaccino antitetanico, all'antipertosse acellulare e all'IPV. Alcuni di questi vaccini riportano indicazioni per l'uso sin dai 4 anni di età. Tuttavia, uno studio di immunogenicità, recentemente condotto in Italia, ha mostrato che la vaccinazione di richiamo effettuata a 5-6 anni con prodotti antidifterite del tipo per adulti induce medie geometriche anticorpali significativamente minori della vaccinazione con la formulazione pediatrica, e quindi una protezione verso l'infezione di minor durata nel tempo.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. Nella attuale situazione italiana, l'obiettivo è evitare la ricomparsa di casi di difterite, mantenendo elevati livelli di protezione immunitaria nella popolazione. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), infatti, ci si trova in una condizione di rischio se i livelli di suscettibilità sono superiori al 10% in età pediatrica e al 25% negli adulti.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. Come per le altre vaccinazioni previste dal calendario nazionale, il Piano sanitario nazionale 1998-2000 prevedeva il raggiungimento di coperture vaccinali ≥95% entro i due anni. Questo obiettivo è stato raggiunto. Tuttavia, data la presenza di una quota elevata di suscettibili in età adulta, è necessario che queste elevate coperture in età pediatrica vengano mantenute. La diffusione sul mercato di prodotti a ridotto contenuto di anatossina difterica, da utilizzare anche in età prescolare, impone inoltre l'esecuzione di ulteriori richiami. Pertanto, è importante stabilire un obiettivo di copertura vaccinale del 95% a 5-6 anni e l'effettuazione di richiami nel 90% dei soggetti tra gli 11 e 15 anni di età.

Azioni da intraprendere:

mantenere coperture vaccinali elevate nei nuovi nati;

raggiungere coperture elevate negli adolescenti;

monitorare con strumenti adeguati, quali indagini ad hoc, le coperture vaccinali in età prescolare e tra gli adolescenti.

2.1.2. *Tetano.*

Programma attuale di vaccinazione. Il calendario vaccinale è lo stesso della difterite. La situazione è analoga anche per quanto riguarda la copertura vaccinale, che è stabilmente elevata entro i due anni (media nazionale: 96%). Non si dispone di dati riguardo all'esecuzione di richiami tra adolescenti ed adulti. Una recente indagine condotta in 11 regioni italiane ha mostrato che solo il 54% degli individui ≥65 anni riferisce di essere vaccinato contro il tetano, con un'ampia variabilità tra regioni (range: 11-79%).

Epidemiologia. Dal 1992 ad oggi il numero di notifiche di tetano ha mostrato una bassa tendenza alla diminuzione, i casi di tetano notificati annualmente sono stati in media 95, pari ad un'incidenza di 1,6/1.000.000. Nonostante i grandi successi raggiunti rispetto all'epoca prevaccinale, questa incidenza è nettamente superiore a quanto osservato in altre nazioni occidentali (USA: 0,15/1.000.000; media Europea: 0,8/1.000.000).

Nelle schede di notifica dei casi di tetano si vede come il 60% circa ha informazioni sullo stato vaccinale dei pazienti, e che oltre il 90% dei casi per cui è nota questa informazione risulta non vaccinato, vaccinato in maniera incompleta, o con l'ultimo richiamo da più di dieci anni.

In Italia il tetano colpisce soprattutto gli anziani: negli anni 1994-2003, gli ultrassessantacinquenni hanno rappresentato il 70% dei casi; confrontando il numero di casi segnalati nell'ultimo decennio con quelli segnalati negli anni 1971-79, si osserva che negli ultrasessantacinquenni l'incidenza del tetano è diminuita solo del 54%, rispetto ad una diminuzione ≥90% osservata nelle altre fasce di età. Tra gli anziani, le donne sono più colpite degli uomini con un rapporto maschi/femmine di 1:3, ed un picco massimo di incidenza di 2,4 casi/1.000.000. La letalità è ancora molto elevata (39% in media), ed aumenta con l'età, raggiungendo il 43% negli ultrasessantacinquenni.

Vaccini disponibili. Come per la difterite, dal 1998 ad oggi sono stati introdotti in commercio numerosi prodotti combinati a quattro o più componenti, in cui l'anatossina tetanica (40 U.I.) è associata, oltre che ai vaccini antidifterico ed antipertosse acellulare, anche all'Hib, IPV ed antiepatite B. Tutti questi prodotti sono privi di tiomersale. I prodotti maggiormente utilizzati nel Paese sono attualmente i vaccini esavalenti, che combinano tutti gli antigeni sopramenzionati.

Anche per i bambini in età prescolare, per gli adolescenti e per gli adulti sono stati introdotti sul mercato vaccini combinati che associano la componente antitetanica al vaccino antidifterite a ridotto contenuto di anatossina (2-4 U.I. per dose), all'antipertosse acellulare e all'IPV.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. Al contrario di quanto avviene per le malattie che si trasmettono da persona a persona, per il tetano il raggiungimento di coperture vaccinali elevate in età pediatrica non consente di ottenere un effetto di protezione indiretta di popolazione. Ogni persona suscettibile è quindi a rischio di contrarre l'infezione. Questo, associato alla presenza ubiquitaria nell'ambiente delle spore tetaniche rende impossibile l'eliminazione della malattia. Perciò, l'obiettivo del programma di vaccinazione è il controllo dei casi, eliminando il tetano neonatale e riducendo l'incidenza nelle altre fasce di età.

Nella situazione italiana, in cui i casi di tetano neonatale sono eliminati dal 1982 e la malattia colpisce soprattutto gli anziani, è necessario garantire a questa fascia di popolazione una adeguata protezione vaccinale.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. Come per le altre vaccinazioni previste dal calendario nazionale, il PSN 1998-2000 prevedeva il raggiungimento di coperture vaccinali ≥ 95% entro i due anni e ≥ 95% a 5/6 anni. Questo obiettivo è stato raggiunto, tuttavia, data la situazione italiana, a questo obiettivo va affiancato un obiettivo di protezione della popolazione anziana, raggiungendo il 90% almeno di copertura in questa fascia di età.

Azioni da intraprendere:

mantenere coperture elevate nei nuovi nati;

raggiungere coperture elevate negli adolescenti e monitorarle;

offrire in maniera attiva la vaccinazione antitetanica agli individui ≥ 65 anni.

Campagne di vaccinazione potranno essere condotte in associazione con l'offerta della vaccinazioni antinfluenzale, offrendo a tutti una dose di antitetanica, ed ulteriori due dosi a chi non è mai stato vaccinato prima o ha uno stato vaccinale sconosciuto. La sensibilizzazione dei medici di famiglia verso la necessità di vaccinazione antitetanica degli anziani è indispensabile per garantirne il successo.

2.1.3. *Pertosse.*

Programma attuale di vaccinazione. Il calendario vaccinale in vigore dal 1999 prevede tre dosi nel primo anno di vita (ciclo primario), seguite da un richiamo a 5-6 anni. La copertura vaccinale per il ciclo primario era già aumentata in maniera sostanziale fin dalla seconda metà degli anni '90, con l'introduzione dei vaccini acellulari, passando dal 40% circa nel 1993 all'88% nel 1998. Dal 1998 al 2003, la copertura vaccinale è ulteriormente aumentata, raggiungendo il 95%; contemporaneamente il numero di regioni con coperture inferiori al 90% è diminuito da dieci ad una. Per quanto riguarda il richiamo a 5-6 anni, non sono disponibili dati di copertura vaccinale.

Epidemiologia. L'elevata copertura vaccinale ha ridotto drasticamente l'incidenza della malattia; infatti, dal 1999 al 2003 il numero di casi notificati ha raggiunto il minimo storico, con meno di 2.000 casi segnalati per anno. Il numero di casi si è ridotto soprattutto tra i bambini di età inferiore ai 5 anni, dove è maggiore la percentuale di vaccinati.

I dati della sorveglianza pediatrica sentinella (SPES) mostrano infatti che la fascia di età più colpita è quella 10-14 anni (incidenza 2003: 1,26/100.000), mentre l'incidenza minore si osserva nei bambini di età inferiore ad un anno (incidenza 2003: 0,85/100.000). Questo dato è confortante, soprattutto perché la pertosse è più grave nei bambini più piccoli. I dati italiani di sorveglianza indicano infatti che tra i bambini, che contraggono la pertosse nel primo anno di vita, uno ogni 14 viene ricoverato, e di questi uno ogni 850 muore. Anche se la pertosse negli adulti ha di solito un decorso non complicato, dati internazionali e nazionali mostrano come l'infezione in questa fascia di età sia una fonte importante di contagio per i bambini nel primo anno di vita.

Vaccini disponibili. Dal 1999 ad oggi sono stati introdotti in commercio numerosi prodotti combinati a quattro o più componenti, in cui il vaccino antipertosse acellulare è associato all'antitetanico. all'antidifterico, a Hib, IPV ed antiepatite B. Tutti questi prodotti sono privi di tiomersale. I prodotti maggiormente utilizzati nel Paese sono attualmente i vaccini esavalenti, che combinano tutti gli antigeni sopramenzionati.

Sono inoltre disponibili prodotti che contengono un quantitativo antigenico ridotto della componente antipertosse, in combinazione con la componente antitetanica, con il vaccino antidifterite a ridotto contenuto di anatossina (2-4 U.I. per dose) e con l'IPV. Questi prodotti vengono utilizzati per le vaccinazioni di richiamo, e sono autorizzati per l'uso già in età prescolare.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. Sia la vaccinazione contro la pertosse che la malattiva naturale non conferiscono immunità permanente; pertanto non è attualmente possibile stabilire, per questa malattia, un obiettivo di eliminazione. Il controllo della malattia nei bambini piccoli, che hanno il maggior rischio di complicanze, rappresenta quindi l'attuale obiettivo primario del programma vaccinale. Considerato che i bambini e ragazzi più grandi presentano

il maggior rischio di malattia, va garantita l'offerta della vaccinazione a 5-6 anni; deve essere inoltre valutata l'opportunità di offrire un ulteriore richiamo a 11-15 anni.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. Mantenimento di elevate coperture vaccinali (≥ 95%) nei nuovi nati, raggiungimento di elevate coperture (95%) a 5-6 anni.

Azioni da intraprendere:

mantenere coperture elevate nei nuovi nati;

rispettare rigorosamente i tempi previsti dal calendario per la somministrazione della prima dose;

raggiungere coperture elevate in età prescolare e monitorarle con strumenti adeguati quali indagini ad hoc;

ottenere maggiori informazioni sulla frequenza di malattia tra adolescenti e giovani adulti e sulla fonte di infezione dei bambini nel primo anno di vita;

migliorare la diagnostica eziologica della pertosse.

2.1.4. *Poliomielite.*

Programma attuale di vaccinazione. Dal 1999 ad oggi, la strategia di vaccinazione contro la poliomielite ha subito due successive modifiche. Nel 1999, infatti, con il decreto ministeriale n. 5, il calendario vaccinale basato sulla sola somministrazione di vaccino antipolio orale (OPV) è stato sostituito da una schedula sequenziale, che prevedeva la somministrazione di due dosi di vaccino antipolio inattivato (IPV), seguite da due dosi di OPV. In concomitanza con la certificazione dell'eradicazione della polio dalla regione Europea dell'OMS, avvenuta nel giugno 2002, nell'agosto di quello stesso anno è stato adottato definitivamente, con il decreto ministeriale 18 giugno 2002, un calendario basato sulla somministrazione esclusiva di IPV. Le dosi e le età di somministrazione sono rimaste invariate (3 dosi nel primo anno di vita, seguite da un richiamo nel 3º anno). I risultati dell'indagine campionaria ICONA 2003, insieme con i dati routinari mostrano che il passaggio da OPV a IPV non ha modificato i livelli di copertura vaccinale, che sono stabilmente elevati (media nazionale: 96% per tre dosi entro i due anni di vita).

Epidemiologia. In Italia, gli ultimi due casi indigeni di poliomielite da virus selvaggio si sono verificati nel 1982 (un vero e proprio piccolo focolaio epidemico, nella provincia di Napoli) ed il nostro Paese, nell'ambito della regione Europea dell'OMS, è stato ufficialmente certificato libero da polio il 21 giugno 2002. La regione Europea è stata la terza regione dell'OMS ad essere certificata libera da polio, dopo quella delle Americhe (1994) e del Pacifico Occidentale (2000). La circolazione di poliovirus selvaggi rimane attualmente confinata a non più di 6 Paesi dell'Africa e del sub-continente indiano.

Vaccini disponibili. Con il passaggio all'IPV, sono stati introdotti sul mercato diversi prodotti combinati, che associano la componente antipolio agli altri vaccini previsti in età pediatrica. Per adolescenti ed adulti sono disponibili vaccini combinati che associano IPV a tetano, difterite e pertosse.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. La poliomielite presenta caratteristiche che ne consentono l'eradicazione, tra cui l'assenza di serbatoi non umani, il periodo di contagiosità relativamente breve, l'assenza di portatori sani e, soprattutto la disponibilità di vaccini efficaci. L'eliminazione è stata già raggiunta in vaste aree geografiche, l'attuale obiettivo del programma vaccinale è arrivare ad eradicare l'infezione, mantenendo elevate coperture vaccinali; a tali attività di profilassi immunitaria vanno affiancate attività di sorveglianza epidemiologica e virologica, rappresentate dalla sorveglianza della paralisi flaccida acuta (PFA), per mettere in evidenza nel modo più tempestivo possibile, eventuali casi di polio paralitica e definire le caratteristiche dei poliovirus implicati, se selvaggi o di derivazione vaccinale (VPDV). La possibilità di reintroduzione della malattia in territori indenni è sempre possibile fintanto che siano presenti serbatoi, per quanto limitati, di poliovirus selvaggi ma oltre a tale rischio deve oggi essere tenuto in considerazione quello legato ai virus vaccinali, che circolando in popolazioni con irregolari livelli di copertura vaccinale, possono accumulare retromutazione in quantità sufficiente a far loro riacquisire caratteristiche di neurovirulenza e trasmissibilità, proprie dei ceppi selvaggi.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. L'obiettivo di copertura ≥ 95% entro i due anni è stato — da tempo — raggiunto; per evitare l'importazione di casi è essenziale mantenere una elevata copertura vaccinale nei nuovi nati fino all'avvenuta eradicazione globale ed oltre, fintanto che non siano state adottate decisioni concordate a livello internazionale per la sospensione della vaccinazione antipolio orale.

Azioni da intraprendere:

mantenere elevate coperture nei nuovi nati;

valutare la persistenza a lungo termine della risposta immune dopo vaccinazione con solo IPV;

attuare la sorveglianza delle PFA secondo i protocolli operativi appropriati [1)] per identificare prontamente eventuali casi importati di poliomielite da virus selvaggio o di derivazione vaccinale;

attuare il contenimento di laboratorio dei poliovirus selvaggi.

2.1.5. *Epatite Virale B.*

Programma attuale di vaccinazione. Per i nati da madre HBsAg negativa, il calendario vaccinale è immutato rispetto a quanto originariamente previsto dal decreto ministeriale 3 ottobre 1991, con tre dosi da somministrare entro il primo anno di vita. Come previsto dalla legge n. 165/1991 ai fini della saldatura immunitaria delle coorti di età da 0 a 24 anni, la vaccinazione obbligatoria degli adolescenti è terminata nel 2003, in quanto a partire da quest'anno i dodicenni appartengono ad un classe di nascita già vaccinata nel primo anno di vita. La vaccinazione antiepatite B inoltre, prevista per i nati da madre HBsAg positiva entro 24 ore dalla nascita, continua ad essere raccomandata ed offerta gratuitamente al personale sanitario ed ad altre categorie a rischio, nonché come profilassi post-esposizione (decreto ministeriale 4 ottobre 1991; decreto ministeriale 20 novembre 2000). Le coperture vaccinali con tre dosi entro i due anni di età sono elevate (media nazionale: 95%). Non sono disponibili, se non in maniera frammentaria e relativamente ai primi anni dell'obbligatorietà della vaccinazione, dati di copertura vaccinale negli adolescenti e nei gruppi a rischio.

Epidemiologia. Il numero di casi segnalati di epatite B è in continua diminuzione. Se si considerano tutte le fasce di età, il numero totale di notifiche è diminuito da 3.344 casi nel 1993, con un'incidenza di 5,9 per 100.000, a 1.371 casi nel 2002, con un'incidenza di 2,8 (diminuzione del 59% e del 52,5% rispettivamente). Il numero di casi osservato in età pediatrica (0-14 anni), e negli adolescenti e giovani adulti (15-24 anni) è diminuito ancora più nettamente, con un decremento dell'84% nei bambini (da 188 a 29 casi notificati, pari rispettivamente a 2,1 e 0,3 casi per 100.000) e dell'80,1% nella fascia di età successiva (da 1.126 a 215 casi, incidenza di 13,3 e 2,2 casi per 100.000). Attualmente il maggior numero di casi interessa persone tra i 25 e i 64 anni; in questo gruppo di età l'andamento della malattia è pressoché stabile (negli ultimi cinque anni circa 1.000 casi per anno), rappresentando l'80% del totale dei casi notificati.

Vaccini disponibili. Sono attualmente disponibili sia vaccini monovalenti contenenti il solo antigene di superficie del virus dell'epatite B che vaccini combinati con altri antigeni. Alcuni vaccini antiepatite B possono contenere tracce di tiomersale derivanti dal processo di preparazione. Per il ciclo vaccinale di base nei nuovi nati vengono utilizzati attualmente soprattutto vaccini esavalenti contenenti anche l'antigene di superficie del virus dell'epatite B.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. Oltre alla diminuzione di nuovi casi acquisiti in età pediatrica e tra gli adolescenti e, conseguentemente, alla riduzione del numero dei nuovi portatori cronici del virus, l'attuale obiettivo di salute deve prevedere la riduzione dei nuovi casi tra gli adulti (25-64 anni), mediante il potenziamento delle attività di vaccinazione dei gruppi a rischio.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. L'obiettivo di copertura ≥ 95% entro i due anni è stato raggiunto e deve essere mantenuto.

Azioni da intraprendere:

mantenere elevate coperture nei nuovi nati;

acquisire maggiori informazioni sulla vaccinazione dei gruppi a rischio, anche attraverso la sensibilizzazione di medici di famiglia ed operatori dei servizi sociali.

2.1.6. *Infezioni invasive da Haemophilus influenzae b.*

Programma attuale di vaccinazione. I vaccini contro le infezioni invasive da Hib, disponibili in Italia dal 1995, sono stati inclusi nel

[1)] Cfr. Lettera circolare n. 200.3/28/3610 del 6 agosto 2002 «Piano per il mantenimento della situazione di eradicazione della poliomielite».

calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva nel 1999; il ciclo vaccinale di base prevede, per i nuovi nati, la somministrazione di tre dosi nel primo anno di vita. La copertura vaccinale, valutata in base ai dati routinari forniti da regioni e province autonome al Ministero della salute per l'anno 2002, è aumentata di oltre quattro volte rispetto al 1998, passando da circa il 20% all'80,4% (range regionale: 60,2-90,8%); tale aumento è stato ulteriormente confermato dall'indagine ICONA 2003, che permette di stimare un tasso di copertura per Hib dell'87% (range regionale: 64-98%). È presumibile che questo brillante risultato sia attribuibile soprattutto al largo uso di vaccini combinati, che associano questa vaccinazione alle altre previste nel primo anno di vita. L'indagine ICONA sul tipo di vaccino utilizzato ha infatti mostrato come l'85% circa delle vaccinazioni anti-Hib sia stato effettuato con prodotti combinati a quattro o più componenti. Il 10% circa delle famiglie ha effettuato questa vaccinazione privatamente. Analizzando le cause di mancata vaccinazione, si nota come i problemi legati all'organizzazione del servizio o alla carenza di informazione rappresentino circa un quarto dei motivi riferiti dalle famiglie.

Epidemiologia. L'aumento della copertura vaccinale per Hib ha avuto un grande impatto sulla frequenza delle infezioni invasive causate da questo microrganismo; infatti, il numero annuale di meningiti da Hib è diminuito dell'82%, passando da 130 casi nel 1996 a 23 nel 2003. Prima dell'introduzione della vaccinazione, il 90% circa dei casi si verificava nei bambini di età o inferiore ai 5 anni, e in questa fascia di età l'impatto della vaccinazione è stato ancora piu marcato, con un decremento del 92% (da 114 casi nel 1996 a 9 nel 2003).

Vaccini disponibili. Sono attualmente disponibili sia vaccini monovalenti contro il solo Hib che vaccini combinati con altri antigeni. Per il ciclo vaccinale di base nei nuovi nati vengono utilizzati attualmente soprattutto vaccini esavalenti. Ad eccezione di due prodotti, rispettivamente un vaccino singolo ed uno combinato con antiepatite B, in cui il polisaccaride capsulare PRP è coniugato con il mutante non tossico della tossina difterica CRM197, tutti gli altri prodotti contengono il PRP coniugato con l'anatossina tetanica. Studi nazionali ed internazionali dimostrano che la vaccinazione anti-Hib è efficace non solo nel prevenire le infezioni invasive, ma anche nel ridurre la prevalenza dei portatori sani che ospitano il germe nel nasofaringe. La vaccinazione dei bambini a 11-12 mesi di età sembra essere particolarmente efficace nel ridurre la frequenza di portatori, ottenendo un effetto di protezione di popolazione.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. L'attuale obiettivo del programma di vaccinazione è controllare le infezioni invasive da Hib nella fascia di età più colpita dalla malattia e più vulnerabile alle sue conseguenze invalidanti, cioè i bambini nei primi 5 anni di vita.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. Raggiungere e mantenere l'obiettivo di copertura ≥ 95% entro i due anni.

Azioni da intraprendere. Per migliorare ulteriormente la copertura vaccinale:

garantire in tutte le Aziende unità sanitarie locali (AUSL) l'offerta attiva del vaccino;

mantenere e migliorare la sorveglianza delle infezioni invasive da Hib, curando che venga eseguita la tipizzazione dei ceppi isolati dai casi, e monitorare la frequenza dei fallimenti vaccinali;

informare adeguatamente i genitori sull'importanza di questa vaccinazione, operando in collaborazione con i pediatri di famiglia.

2.1.7. *Morbillo, rosolia e parotite.*

Programma attuale di vaccinazione. Le vaccinazioni contro morbillo, rosolia e parotite sono state oggetto di raccomandazioni fin dalla fine degli anni 70, con differenti obiettivi; nuovi nati per morbillo, ragazze in età preadolescente per la rosolia. Dai primi anni 90 vengono utilizzati in Italia, per la vaccinazione di nuovi nati e di bambini più grandi, vaccini combinati contro morbillo, rosolia e parotite (MPR). Nel 1998 la stima nazionale di copertura vaccinale era pari al 56%, con ampie differenze tra regioni e valori generalmente più elevati al centro-nord rispetto al sud. Nel 1999, la vaccinazione MPR è stata inclusa nel calendario nazionale delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate, con indicazioni per la somministrazione della prima dose tra il 12° ed il 15° mese, anche contemporaneamente alla terza dose dei vaccini previsti nel primo anno di vita. Contemporaneamente, è stata raccomandata la vaccinazione dei bambini più grandi ancora suscettibili, e l'introduzione di una seconda dose all'età di 5-6 anni o a 11-12 anni, limitatamente alle regioni in cui la copertura vaccinale entro i 2 anni avesse già raggiunto l'80%. La vaccinazione selettiva delle adolescenti contro la rosolia continua ad essere raccomandata finché non siano raggiunti livelli elevati di copertura MPR nella prima infanzia. Con la circolare n. 12 del 13 luglio 1999 sono state in questo modo recepite le indicazioni fornite dal Piano nazionale vaccini 1999-2000, che individuava la prevenzione del morbillo (e della rosolia congenita) come la principale priorità nel campo delle malattie prevenibili con vaccino.

Nel 2002, la copertura vaccinale nazionale è aumentata del 47% rispetto al '98, raggiungendo l'81,3% (dati routinari); inoltre, il divario tra aree geografiche si è notevolmente ridotto grazie all'incremento delle coperture vaccinali ottenuto in tutte le regioni del centro-sud, anche se continuano ad essere osservate notevoli differenze di copertura (range 56,9-92,3). Nonostante questi risultati, la copertura nazionale è ancora assai distante dai valori necessari per interrompere la trasmissione dell'infezione (95%). Non sono disponibili dati sull'esecuzione della seconda dose, sulle attività di recupero dei non vaccinati e sulla vaccinazione antirosolia delle adolescenti.

Epidemiologia.

Morbillo. Negli anni 1998-2001 è stato raggiunto in Italia il minimo storico di incidenza del morbillo, e la massima durata del periodo interepidemico. Nel 2002-2003, tuttavia, si è verificata una nuova epidemia, che ha interessato soprattutto le regioni del sud Italia a minore copertura vaccinale. In Campania, dove l'epidemia è stata accuratamente indagata, sono stati stimati oltre 40.000 casi [1)], più di 1.000 ricoveri e quattro decessi.

Sia nel 2002 che nel 2003 l'incidenza in età pediatrica aumentava con l'età, raggiungendo il picco massimo nei ragazzi tra 10 e 14 anni, dove la proporzione di vaccinati era minore.

Rosolia. Anche per quanto riguarda la rosolia, negli anni 1998-2001 è stato toccato il minimo storico di incidenza (mediamente circa 5 casi per 100.000), cui ha fatto seguito un aumento nel 2002. Nel 2003, invece, il numero di casi è diminuito. I dati SPES mostrano inoltre che dal 2000 al 2003 l'incidenza è sempre stata più elevata al centro-sud, con una maggiore frequenza nella fascia di età 10-14 anni.

Considerando solo il sesso femminile, si nota che l'età media dei casi notificati è aumentata da 9,5 anni nel periodo 1976-80, a 11,7 nel periodo 1991-96. L'incidenza nelle donne in età fertile (15-44 anni), invece è diminuita, passando da 14 casi/100.000 a 10/100.000.

Dal 1992 non sono più disponibili dati nazionali sulla frequenza di rosolia congenita, tuttavia, dalla revisione delle Schede di dimissione ospedaliera (SDO) emerge che continuano a verificarsi casi (29 nel 1999; 11 nel 2000). Inoltre dati regionali mostrano che nel 2002, in coincidenza con l'aumentata incidenza di rosolia post-natale, si sono verificati casi di infezione in gravidanza, esitati in aborto, morte in utero e nati con sindrome da rosolia congenita.

Parotite. Fino al 2001, la morbosità per parotite è rimasta pressoché invariata, con epidemie ogni 2-4 anni, ed un picco di oltre 40.000 casi notificati, pari ad un incidenza di 65,3 casi per 100.000, nel 2000. Dal 2002 viene osservato il minimo storico di casi notificati (rispettivamente, 5.700 e 1.900 circa, per un incidenza di 9,9 e 3 casi per 100.000). In questi stessi anni, i dati SPES mostrano che l'incidenza in età pediatrica è più elevata nei ragazzi più grandi, tra 10 e 14 anni.

Vaccini disponibili. Attualmente la prevenzione di morbillo, rosolia e parotite è basata sull'uso di vaccini trivalenti, che nel 2003 sono stati utilizzati da oltre il 99% dei bambini vaccinati contro il morbillo nel secondo anno di vita (fonte: ICONA 2003). La disponibilità di prodotti monovalenti è molto limitata; in particolare dal 2003, non sono più disponibili vaccini monovalenti contro la rosolia. I prodotti MPR in commercio contengono tutti i ceppi Edmoston 749D o Schwarz per quanto riguarda la componente antimorbillo, Jeryl Lynn e derivati o Urabe AM 9 per la parotite, e RA 27/3 per la rosolia. I vaccini antiparotite contenenti il ceppo Rubini non sono più in commercio in Italia dal 2001.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. In accordo con gli obiettivi della regione Europea dell'OMS e del PSN, il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, approvato come Accordo tra Stato, regioni e province autonome il 13 novembre 2003, ha stabilito l'obiettivo di eliminare queste malattie

[1)] Le notitiche pervenute al Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive sono state «soltanto» 18.028 per il 2002 e 10.311 per il 2003 (dato provvisorio) a testimonianza della notevole sottonotifica di queste, come di altre malattie, da parte di medici di famiglia, pediatri e medici ospedalieri.

entro il 2007. L'uso di vaccini MPR consente inoltre il controllo della parotite epidemica, permettendo di ridurre in modo significativo le complicanze dovute a questa malattia.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. Gli obiettivi di copertura MPR da raggiungere entro il 2007 sono definiti dal Piano nazionale di eliminazione, e prevedono:

raggiungere e mantenere, in ogni regione italiana, una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto;

raggiungere, in ogni regione italiana una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini tra 3 e 15 anni di età;

raggiungere e mantenere, in ogni regione italiana, una copertura vaccinale del 90% almeno per la seconda dose di morbillo somministrata all'età di 5-6 anni, a partire dal 2007.

Azioni da intraprendere. Le azioni da intraprendere sono delineate del Piano nazionale di eliminazione, cui si rimanda per maggiori dettagli. In sintesi si riportano le azioni rivolte ai nuovi nati ed al recupero dei suscettibili.

Nuovi nati:

somministrazione di due dosi di vaccino MPR, secondo le seguenti modalità:

prima dose a 12 mesi compiuti di vita, contemporaneamente alla somministrazione della terza dose delle altre vaccinazione dell'infanzia, e comunque entro il 15° mese;

seconda dose a 5-6 anni di età, contemporaneamente alla somministrazione della quarta dose di vaccino DTPa e IPV;

suscettibili in età prescolare: valutazione dello stato vaccinale e somministrazione di una dose di MPR durante le occasioni opportune rappresentate dalle altre vaccinazioni: quarta dose antipolio nel terzo anno di vita e quarta dose DTPa a 5-6 anni;

suscettibili in età scolare:

offerta attiva di una dose di vaccino MPR nel corso dell'anno scolastico 2004-2005, a tutti i ragazzi che frequentano la seconda e terza media non vaccinati in precedenza o che abbiano ricevuto una sola dose di vaccino;

valutazione dello stato vaccinale e somministrazione della prima dose di MPR contemporaneamente alla effettuazione del richiamo dT, a 13-15 anni;

offerta della seconda dose di vaccino MPR ai soggetti in età adolescenziale.

Azioni aggiuntive per l'eliminazione della rosolia.

Donne in età fertile:

vaccinazione di tutte le donne in età fertile che non hanno una documentazione di vaccinazione o di sierologia positiva per rosolia;

vaccinazione delle puerpere e delle donne che effettuano una interruzione di gravidanza che non hanno una evidenza sierologica di immunità o una documentata vaccinazione.

Personale esposto a rischio professionale:

vaccinazione di tutti gli operatori sanitari suscettibili;

vaccinazione di tutte le donne suscettibili esposte a elevato rischio professionale (scuole);

miglioramento della sorveglianza di morbillo e rosolia congenita, inclusa la conferma di laboratorio;

attuazione di un sistema di anagrafi vaccinali informatizzate;

sorveglianza degli eventi avversi a vaccino, con valutazione del nesso di causa-effetto;

formazione ed aggiornamento degli operatori in merito al Piano di eliminazione;

informazione e comunicazione, all'interno dei servizi e rispetto alla popolazione generale.

2.1.8. *Influenza.*

Programma attuale di vaccinazione: dato che l'Organizzazione mondiale della sanità indica quale obiettivo primario della vaccinazione la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione delle morti precoci nei gruppi ad aumentato rischio di malattia severa, il vaccino in Italia, come negli altri Paesi europei, è prioritariamente raccomandato e offerto gratuitamente ai soggetti di età pari o superiore a 65 anni e alle persone di tutte le età portatrici di patologie che aumentano il rischio di complicazioni a seguito di influenza.

La vaccinazione viene inoltre consigliata al personale che opera negli ospedali e nelle altre strutture sanitarie, ai familiari di soggetti ad alto rischio, ai soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo ed ai soggetti che, per attività lavorativa, sono esposti al rischio di infezione da virus aviario.

I dati forniti dalle regioni e province autonome per la campagna 2002-2003 e 2003-2004 indicano, per i soggetti al di sopra dei 64 anni, valori di copertura vaccinale mediamente superiori al 60%, con ampie variazioni tra regioni.

Non sono invece disponibili valori di copertura per gli adulti portatori di fattori di rischio. Le indagini a campione, condotte in alcune nazioni sviluppate, riportano valori generalmente bassi di copertura, così come quelle condotte sul personale sanitario.

Per quanto concerne i bambini italiani, l'indagine ICONA 2003 ha evidenziato che solo l'8% dei bambini a rischio, nel secondo anno di vita, viene vaccinato.

Epidemiologia: alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che permettono loro di aggirare la barriera costituita dalla immunità presente nella popolazione con esperienza pregressa di infezione e deve inoltre essere considerato anche il possibile riarrangiamento virale fra i ceppi umani e i ceppi aviari. Per questo motivo, l'aspetto più saliente dell'influenza sono le epidemie stagionali che nel giro di poche settimane provocano milioni di casi. I dati forniti dal sistema di sorveglianza dell'influenza INFLUNET indicano che nella stagione 2003-04 la massima incidenza settimanale di sindrome influenzale è stata di 4 casi per 1.000 abitanti, con un massimo tra i bambini di età 0-4 anni, in cui il tasso di incidenza è stato pari a 14 casi per 1.000. La classe di età oltre i 65 anni invece ha presentato il tasso di incidenza inferiore. Le caratteristiche dei virus influenzali fanno sì che possano emergere nuovi ceppi in grado di provocare pandemie. La prevenzione vaccinale deve quindi tenere conto non solo delle vaccinazioni stagionali ma anche delle necessità di aumentata domanda di un vaccino in occasione di pandemia. Inoltre, a partire dall'autunno 2002 si è sviluppata nei Paesi dell'Estremo Oriente un'estesa epidemia di influenza aviaria da virus A/H5N1. L'epidemia, che secondo l'OMS è la più estesa di quelle fino ad ora registrate, dopo una parziale remissione ha ripreso vigore nei mesi di luglio ed agosto 2004. Nel corso di detta epidemia si sono verificati diversi casi di malattia, molti dei quali letali (al 7 settembre 2004 39 casi dei quali 28 deceduti) in soggetti a contatto con volatili ammalati. Non vi è stata finora evidenza di trasmissione interumana connessa a tali casi.

Nello stesso periodo, focolai circoscritti di influenza aviaria da ceppi A/H9N9 sono stati segnalati in diversi Paesi, anche occidentali.

Ciò ha aumentato il livello del rischio di una nuova pandemia di influenza umana da ceppo ricombinato.

Vaccini disponibili. Sono disponibili vaccini con virus interi inattivati (cioè uccisi), anche se non sono commercializzati nel nostro Paese, e altri in cui sono presenti solo le parti fondamentali per stimolare la risposta immunitaria: i vaccini split, a base di particelle virali disgregate mediante solventi e i vaccini a subunità, in cui sono presenti solo alcune proteine di superficie dei virus (emoagglutinina e neuroaminidasi). Sono inoltre disponibili vaccini contenenti sostanze adiuvanti. I vaccini subvirionici (split e subunità) danno una buona protezione e sono ben tollerati anche da soggetti particolarmente sensibili alle proteine esogene. L'immunogenicità dei vari vaccini nei bambini è stata studiata parzialmente e la raccomandazione generica è quella di effettuare, nei bambini fino a dodici anni non vaccinati in precedenza, due somministrazioni. In Italia il consumo stagionale dei vaccini antiinfluenzale è di circa 10-12 milioni di unità, quantità che corrisponde approssimativamente alla popolazione dei soggetti oltre di età pari o superiore ai 65 anni. Annualmente, come consuetudine, il Ministero della salute aggiorna le indicazioni per la profilassi dell'influenza mediante la propria circolare, in cui sono contenute anche rilevanti informazioni sulle caratteristiche dei vaccini autorizzati.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione. Il programma di vaccinazione contro l'influenza è stato finora mirato principalmente alla prevenzione delle complicanze della malattia.

Numerosi studi hanno infatti dimostrato che la vaccinazione annuale dei soggetti di età pari o superiore a 64 anni d'età è associata con una riduzione dell'ospedalizzazione e della mortalità specifica e per tutte le cause. Sotto questo profilo l'obiettivo a breve termine è quello di incrementare ulteriormente la copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni e soprattutto quello di aumentare significati-

vamente la copertura vaccinale nei soggetti di qualunque età affetti da malattia cronica o condizioni patologiche che aumentano il rischio di complicanze, nonché nei soggetti addetti a servizi di pubblica utilità o a rischio per motivi professionali, mettendo in atto nuove forme di approccio per il loro reclutamento.

Un obiettivo a medio e lungo termine potrebbe essere rappresentato dall'ampliamento della popolazione di vaccinati (ad es. bambini da 6 mesi a 24 mesi, adulti sopra i 50 o 60 anni) allo scopo sia di ridurre la circolazione interumana dei virus sia di preparare la logistica per una vaccinazione estensiva nel caso di una nuova pandemia.

In vista di tale eventualità l'Italia come altri Paesi si è dotata, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS. di un Piano nazionale per affrontare una eventuale pandemia influenzale; tale Piano [1]. sottoposto al preventivo parere della Conferenza permanente per i rapporti tra Stato, regioni e province autonome, è oggetto di periodiche revisioni alla luce dell'evoluzione della situazione epidemiologica internazionale.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione. La disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci che consentono la prevenzione dell'influenza mediante un intervento con favorevole rapporto costo-efficacia e costo-beneficio, rende opportuno il massimo impegno della Sanità pubblica nell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione ai soggetti ad alto rischio identificati nelle categorie di seguito elencate:

soggetti di età pari o superiore a 65 anni;

soggetti in età infantile ed adulta affetti da:

malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa la malattia asmatica), circolatorio, uropoietico, ovvero altre severe condizioni patologiche che aumentino il rischio di complicanze;

malattie degli organi emopoietici;

diabete ed altre malattie dismetaboliche;

sindromi da malassorbimento intestinale;

fibrosi cistica;

malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, inclusa l'infezione da HIV;

patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;

bambini reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richiede prolungata somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.

Come già detto, per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze nonché gli eccessi di mortalità è necessario raggiungere coperture molto elevate (vicine al 100%) nei soggetti ad alto rischio di tutte le età.

Il valore del 75% di copertura indicato nel PSN 1998-2000 deve pertanto essere inteso come obiettivo minimo perseguibile.

Va inoltre sottolineato che, alla luce dei recenti episodi di influenza aviaria che hanno provocato casi di malattia in persone esposte, per motivi occupazionali o ambientali ad animali infetti, la vaccinazione antinfluenzale assume un rilievo sempre maggiore. L'Organizzazione mondiale della sanità, infatti, ha evidenziato il grave rischio per la salute umana, rappresentato dalla possibile emergenza di ceppi dotati di potenziale pandemico, che si verrebbe a determinare qualora virus dell'influenza umana e di quella aviaria (in particolare A/H5N1) co-circolassero negli stessi individui. La vaccinazione antinfluenzale con i vaccini attualmente disponibili, non solo nei soggetti appartenenti alle categorie a rischio ma anche nella popolazione generale, è in grado di ridurre la possibilità di tale co-circolazione e di contribuire all'interruzione della catena epidemiologica di trasmissione dei ceppi influenzali non pandemici.

Per tale motivo, oltre ai soggetti addetti ai servizi pubblici di primario interesse collettivo, la più recente circolare dedicata alla prevenzione dell'influenza (circolare n. 1 del 2 agosto 2004) aggiunge alle categorie cui la vaccinazione antinfluenzale va offerta attivamente e gratuitamente, il personale che per motivi occupazionali, sia a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione.

Nell'ottica di un'adeguata preparazione e risposta ad una possibile pandemia, obiettivi del programma di vaccinazione sono anche il mantenimento ed il miglioramento della capacità di fornire servizi ed assistenza sanitaria di qualità, proteggendo gli operatori sanitari e gli addetti alla pubblica sicurezza ed altri servizi pubblici essenziali, e sostenendo in modo appropriato la produzione di vaccini.

Azioni da intraprendere:

offrire attivamente ai gruppi a rischio la vaccinazione;

predisporre registri di soggetti a rischio per l'offerta stagionale;

monitorare l'offerta di vaccinazione alla popolazione bersaglio e identificare gli ostacoli al raggiungimento dell'obiettivo di copertura;

migliorare la sorveglianza delle complicanze dell'influenza anche in età pediatrica;

mettere a punto sistemi di offerta di vaccinazione in caso di pandemia.

2.2. *Introduzione di nuovi vaccini: obiettivi di salute e strategie di scelta.*

Premessa.

La ricerca scientifica dell'ultimo decennio ha prodotto nuovi vaccini, già disponibili per l'uso umano e già ampiamente utilizzati su grandi gruppi di popolazione. Tre nuovi vaccini sono stati recentemente registrati nel nostro Paese: il vaccino coniugato antimeningococcico C; il vaccino coniugato antipneumococcico eptavalente, il vaccino antivaricella, ed è previsto che altri vaccini siano registrati nei prossimi anni.

La registrazione di un vaccino, decretandone sicurezza ed efficacia, ne consente l'uso in accordo con le indicazioni riportate nella scheda tecnica e secondo le raccomandazioni nazionali; quindi è oggi possibile proteggere i bambini da varicella, infezioni invasive da pneumococco, meningite meningococcica da sierogruppo C. I vaccini sono in libera vendita, somministrabili su prescrizione medica. Si pone quindi il problema di esaminare strategie per un uso routinario di questi vaccini orientato a specifiche strategie; per il vaccino antipneumococcico sono state già emanate raccomandazioni [2].

L'avvio di un programma di vaccinazione con un nuovo vaccino, che sia risultato sicuro ed efficace e «registrato» dal Ministero della salute, viene fatta sulla base di una valutazione complessiva di diversi parametri.

In primo luogo le conoscenze epidemiologiche che forniscono le dimensioni del danno che la malattia arreca alla comunità (morbosità globale e per età, mortalità, letalità, ospedalizzazioni, sequele, altri danni sociali). Parimenti importanti sono le stime della riduzione del danno che può essere ottenuto con la vaccinazione in rapporto alle strategie di impiego. L'utilizzo di modelli decisionali, che assolvono alla funzione di esplicitare tutte le possibili conseguenze di una decisione in modo da rendere evidenti i vantaggi e gli svantaggi di ogni possibile alternativa sono assai utili per tale valutazione.

Inoltre, tenuto conto che le risorse che possono essere destinate alla salute non sono infinite, anche nei Paesi industrializzati bisogna considerare il concetto di costo-opportunità. Gli studi di farmacoeconomia (costi-efficacia, costi-utilità, costi-benefici, minimizzazione dei costi) sono utili per orientare le scelte: l'adozione di una nuova vaccinazione deve tenere conto delle opportunità di risparmiare malattie molto gravi, anche se non frequenti in senso assoluto, della possibilità di ottenere buoni riflessi sulla valutazione delle vaccinazioni da parte della popolazione e del consenso fra gli operatori sanitari che principalmente li consigliano e li somministrano, vale a dire igienisti, pediatri, infettivologi, medici di medicina generale.

La scelta di avviare nuovi programmi di vaccinazione dovrebbe essere sempre accompagnata da azioni per valutare l'efficacia e l'efficienza degli stessi.

2.2.1. *Vaccino coniugato per le malattie invasive da pneumococco nell'infanzia.*

Epidemiologia: lo Streptococcus pneumoniae (Sp) è un batterio molto diffuso nella popolazione; il suo serbatoio naturale è l'uomo. Nella maggior parte dei casi lo streptococco colonizza la mucosa delle prime vie aeree senza determinare alcun sintomo. Dal rinofaringe può diffondere localmente e causare sinusite, otite media (è la causa

[1] Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale, *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 72 del 26 marzo 2002.

[2] Circolare n. 11 del 19 novembre 2001 «Vaccinazione antipneumoccica in età pediatrica»; indicazioni per la prevenzione ed il controllo della varicella, all'esame della Conferenza Stato-regioni.

più frequente di otite media batterica nel Mondo) e raggiungere anche i polmoni causando polmonite. Inoltre, per cause non ancora ben conosciute, alcuni sierotipi del batterio possono causare forme invasive con batteriemia e meningite.

In Europa l'incidenza di malattie invasive da pneumococco è di circa 8-25 casi per 100.000 abitanti, inferiore a quella osservata negli stati Uniti d'America, anche se il minor ricorso all'accertamento tramite emocoltura ovvero il frequente utilizzo di antibiotici, potrebbero in parte spiegare la differenza.

TABELLA 2: Casi di Meningite da Pneumococco in Italia dal 1994 al 2004, distribuzione per classi di età (Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS).

Anni	0-4	5-9	10-14	15-24	25-64	› 64	n.i.	Totale
1994	20	3	7	2	41	34	1	108
1995	32	11	3	9	85	38	2	180
1996	27	5	7	6	91	49	0	185
1997	41	9	2	14	97	68	0	231
1998	46	4	7	14	106	82	1	259
1999	38	5	2	13	154	97	0	309
2000	39	6	6	7	123	62	0	243
2001	45	4	5	6	106	65	3	235
2002	48	9	3	8	99	64	4	235
2003*	53	7	7	11	121	108	2	309
2004*	18	5	2	4	73	53	0	155
Totale . . .	407	68	51	94	1096	720	13	2449

* Dati non definitivi aggiornati al 15 novembre 2004.

I dati più completi disponibili in Italia riguardano le meningiti, raccolti attraverso un sistema di sorveglianza passivo condotto in collaborazione tra Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità, e coordinato da quest'ultimo (vedi Tabella 2). Il patogeno più frequentemente identificato da casi di sindrome invasiva meningitica, nel periodo tra il 1994 ed il 2003, è sempre stato lo *Sp* (32% dei casi), seguito da *Neisseria meningitidis* (29%) e da *Haemophilus influenzae* tipo b (18%): in particolare, *Sp* è risultato responsabile di quasi il 24% delle forme nel 1994, con percentuali in crescita fino a più del 40% del 2003 (crescita attribuibile in parte anche alla concomitante riduzione del numero di casi dovuti ad Haemophilus influenzae b). Era tuttavia già evidente, nei fatti, che queste cifre indicassero solo in parte la reale importanza dei singoli agenti infettivi, sia a causa della sottostima legata al sistema di sorveglianza (benché con il trascorrere degli anni la qualità del rilevamento fosse andata migliorando), sia perché per un consistente numero di soggetti (circa il 20%) mancava l'identificazione dell'agente eziologico.

L'esperienza degli altri Paesi europei insegna però che, oltre alle meningiti, sono le sepsi e le polmoniti batteriemiche in età pediatrica a rappresentare la parte più consistente delle manifestazioni di infezione pneumococcica (fino al 70% di tutti i casi di malattia invasiva da *Sp*). Nel 2002 l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato un programma pilota di sorveglianza attiva delle patologie invasive in due regioni (Piemonte e Puglia). I risultati hanno mostrato come, con un ragionevole e metodico ricorso all'approfondimento diagnostico mediante emocolture, l'incidenza stimata raggiungesse un'incidenza effettiva di 11,3/100.000 bambini nei primi due anni di vita, valore ben superiore a quelli sino allora disponibili.

Nell'ambito di una rete di sorveglianza attiva ospedaliera, patrocinata dalla Società Italiana di Pediatria e dall'Associazione Italiana per lo Studio degli Antimicrobici e delle Resistenze si è dimostrato che la proporzione di batteriemie da pneumococco è pari all'1,2% di tutte le emocolture eseguite su bambini febbrili: tale valore appare molto significativo, soprattutto in confronto ai dati più esaurienti disponibili, ad esempio, nelle casistiche USA, dove la prevalenza si aggira intorno all'1,6%.

Questo dato è ulteriormente rafforzato dai risultati di due studi: uno, del Dipartimento di medicina e sanità pubblica dell'Università di Verona e della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) di Veneto, Friuli-Venezia Giulia e Trentino Alto-Adige/Sud Tyrol, ha evidenziato un'incidenza di 53.9 casi/100.000 bambini ‹3 anni d'età; l'altro, realizzato dall'Istituto d'Igiene dell'Università di Sassari in collaborazione con la Clinica pediatrica e con la FIMP della Sardegna, ha permesso di stimare un'incidenza annua altrettanto elevata, pari a 47,4/100.000 bambini ‹5 anni d'età.

Il proseguimento delle due esperienze sta portando a stime d'incidenza ancora maggiori (aggiornamento al 30 settembre 2003), rispettivamente il 63,8/100.000 (‹3 anni) ed il 62,0/100.000 (‹5 anni).

Questi risultati indicano un'incidenza simile a quelle segnalate da altri Paesi europei, anche se necessitano, oltre che del completamento della raccolta dati, del vaglio di una pubblicazione scientifica.

In tutte le esperienze condotte, poi, si è osservato che meno del 10% dei bambini colpiti risulta affetto dalle canoniche condizioni di rischio e che la frequenza delle sepsi *e delle batteriemie* pneumococciche è particolarmente elevata nel primo anno d'età.

Un ulteriore dato di particolare interesse consiste nel fatto che, soprattutto al di sotto dei 2 anni d'età, l'81% dei casi di sepsi risulta causato da sierotipi contenuti nel vaccino eptavalente, che conferma così la sua adeguatezza anche alla realtà italiana. Questa informazione era, finora, confermata solo dalla casistica elaborata dalla sorveglianza passiva dell'ISS (anni 1997-1999), che dimostrava come l'80% dei ceppi isolati dal liquor di bambini affetti da meningite pneumococcica apparteneva ai sierotipi del vaccino.

D'altra parte già nel 2002 era stato pubblicato uno studio italiano sullo stato di portatore nei bambini, che dimostrava come i sierotipi colonizzanti, e quindi possibili responsabili di patologia, corrispondessero nel 78% dei casi a quelli contenuti nel vaccino eptavalente. Ulteriori dati italiani dimostrano che le polmoniti da *Sp* nei bambini di 2-5 anni sono dovute, nel 60% circa dei casi, a sierotipi presenti nel vaccino.

Immunogenicità, efficacia e sicurezza del vaccino.

Il vaccino eptavalente coniugato contro lo pneumococco, contenente i sierogruppi: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F e 6B è stato registrato in Italia nel 2001. La circolare del Ministero della Salute n. 11 del 19 novembre 2001, individua nei bambini a rischio i soli soggetti a cui offrire una vaccinazione attiva, sottolineando l'importanza della predisposizione di un accurato sistema di monitoraggio del programma vaccinale, con particolare riguardo alla sierotipizzazione dei ceppi di *S. pneumoniae* isolati da campioni clinici prelevati da pazienti affetti da forme invasive.

Il vaccino è in grado di indurre una buona risposta anticorpale, a partire dal 3º mese di vita, e di stabilire un'adeguata memoria immunologica nei soggetti. Ciò consente di proteggere dalle infezioni pneumococciche invasive i soggetti più a rischio, quelli che, a tutt'oggi, non sono tutelabili dal vaccino 23-valente. Inoltre può essere somministrato senza significativa perdita d'efficacia con lo schema a tre dosi (3-5-11 mesi) adottato sia in Italia sia nei Paesi scandinavi.

Il vaccino contiene i sierotipi di *Sp* più spesso presenti nella determinazione delle infezioni gravi.

Se ciò è scontato per gli USA, ove il vaccino è prodotto, lo stesso è stato documentato esser valido anche per l'Italia. È tuttavia necessario sorvegliare un eventuale aumento di sierotipi responsabili d'infezioni gravi diversi da quelli contenuti nel vaccino, a seguito del suo uso esteso. Le sperimentazioni finora effettuate dimostrano che la sua efficacia sul campo (*effectiveness*) è eccellente nella prevenzione delle patologie invasiva da *Sp*, ed è favorevole anche per le polmoniti attribuibili a *Sp*, mentre i dati di efficacia per ciò che concerne la prevenzione di altre forme ad elevata morbosità ma clinicamente meno importanti, quali le otiti medie, sono ancora limitati.

L'esperienza condotta negli USA ha confermato che una campagna vaccinale estesa a tutti i neonati non solo riduce l'incidenza di patologie invasive nella popolazione pediatrica (nel caso specifico. da 188 casi/100.000 per anno a 59/100.000 per anno), ma anche nella popolazione generale (32% in meno nel gruppo d'età 20-39 anni e 18% in meno nei soggetti ›65 anni), per un evidente effetto di «herd immunity» che deriva dall'elevata immunogenicità, anche mucosale, del vaccino coniugato, con una riduzione della proporzione di portatori nella popolazione.

Il vaccino eptavalente coniugato contro lo pneumococco ha un elevato profilo d'immunogenicità e di sicurezza, dimostrato anche in occasione di somministrazione concomitante con altri vaccini del calendario nazionale.

Il vaccino eptavalente coniugato, ad esempio, mostra effetti collaterali accettabili. Le reazioni locali si verificherebbero analogamente a quanto succede per la vaccinazione DTaP (13-18% di reazioni locali) e analogamente al vaccino coniugato per la meningite da Hib (febbre ›=38ºC: 15-23%).

Vaccini disponibili e schedula vaccinale.

Attualmente è disponibile solo un tipo commerciale di vaccino pneumococco eptavalente coniugato, contenente da 2 a 4 microgrammi ciascuno dei polisaccaridi o oligosaccaridi dei sierogruppi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F coniugati ciascuno alla proteina vettrice (tossoide difterico-CRM 197); gli antigeni sono adsorbiti su fosfato di alluminio.

Detti sierogruppi sono responsabili al momento, dell'89% delle forme invasive da pneumococco nell'infanzia.

Per quanto riguarda la schedula vaccinale (numero di dosi e l'intervallo temporale fra le stesse, necessari per ottenere un livello di protezione ottimale), le indicazioni si basano principalmente sull'esperienza degli USA, che prevedono un ciclo vaccinale di quattro dosi (2º, 4º, 6º mese con richiamo al 12º mese). La posologia riportata sulla scheda tecnica valida per la Comunità europea, derivante dagli studi clinici controllati prodotti, recita:

lattanti di età inferiore a 6 mesi: tre dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi;

bambini di età compresa tra 7 e 11 mesi: due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi;

bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi: due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.

Tuttavia ulteriori studi sono stati prodotti. Risulta, ad esempio, che per i nuovi nati che ricevono tre dosi di vaccino a partire dal 3º mese o due dosi a partire dal 7º mese, può essere utile procrastinare la dose booster dopo il secondo anno di vita.

Programma attuale di vaccinazione.

La circolare del Ministero della salute n. 11 del 19 novembre 2001, raccomandava l'offerta gratuita del vaccino ai soggetti di età inferiore a 5 anni, classificati ad alto rischio di contrarre patologia invasiva da *Sp* (anemia falciforme, talassemia, asplenia funzionale, broncopneumopatie croniche, immunodepressione, diabete mellito, insufficienza renale e sindrome nefrosica, infezione da HIV, immunodeficenze congenite, malattie cardiovascolari croniche, perdita di liquor cefalorachidiano, *portatori di impianto cocleare*).

Le regioni erano anche invitate a sviluppare programmi di sorveglianza della patologia invasiva da pneumococco e di valutazione della vaccinazione.

Sulla scorta delle indicazioni della Sanità degli USA (Advisory Committee on Immunization Practice - ACIP, 2000), alcune regioni hanno esteso l'indicazione della vaccinazione ai soggetti che frequentavano asilo nido o scuola materna, *con offerta gratuita o* con compartecipazione delle famiglie alla spesa.

Peraltro, i dati raccolti a livello internazionale negli ultimi anni, indicano che la patologia invasiva da pneumococco ha la stessa probabilità di manifestarsi in soggetti non classificati come a rischio. Il livello di incidenza più elevato si ha a cavallo tra il compimento del I e II anno di età.

Pertanto, qualora si decida di prevenire con la vaccinazione questa patologia, che pur se sottostimata non è comunque frequente in senso assoluto, la strategia più razionale risulta essere l'immunizzazione di tutti i nuovi nati nel corso del 1º anno di vita.

Questo tipo di strategia, oltre ad incidere in maniera rilevante sulla morbosità, potrebbe innescare anche un effetto «*herd immunity*», che acquisterebbe maggiore evidenza man mano che si accumulano le coorti di vaccinati.

Attualmente alcuni Paesi sviluppati raccomandano l'immunizzazione pneumococcica con vaccino coniugato per i bambini nei primi 5 anni di vita, ed in particolare nel primo biennio.

Obiettivi di salute.

Obiettivo del programma di vaccinazione è ridurre le infezioni invasive da pneumococco nei bambini nei primi 5 anni di vita.

Studi preliminari italiani hanno permesso di rilevare un'incidenza di circa 60 casi ogni 100.000 bambini di età inferiore a 5 anni.

La vaccinazione dei bambini entro i 24 mesi con vaccino coniugato eptavalente, considerando una copertura del 90%, un'efficacia del vaccino del 90% nei confronti della patologia causata dai ceppi presenti nel vaccino e un ruolo etiologico dell'80% dei ceppi vaccinali, potrebbe prevenire circa 900 casi di malattia invasiva, allorché il programma vaccinale sia andato a regime.

Il vaccino antipneumococcico si presenta attualmente sul mercato con costi elevati, inusuali nel settore dei vaccini. Tenendo conto che la reale frequenza delle forme invasive appare difficile da stimare, non sono disponibili analisi costi-benefici attendibili. D'altra parte, la registrazione del prodotto lo rende disponibile quale valido strumento per la protezione specifica del singolo bambino. Appare quindi proponibile che, in base agli orientamenti regionali, possano essere ampliate le indicazioni previste dalla circolare n. 11 del 19 novembre 2001, prevedendo l'offerta della vaccinazione antipneumococcica a bambini di età inferiore a 36 mesi d'età che frequentano la scuola materna/asilo nido o altre collettività. Il miglioramento delle conoscenze sulle infezioni da pneumococco nel nostro Paese potrà condurre ad una strategia che porti alla vaccinazione attivamente e gratuitamente offerta a tutti i nuovi nati alla fine del triennio di applicazione di questo Piano vaccini. Questa strategia progressiva permetterà un inserimento graduale nei piani vaccinali regionali e permetterà di avvantaggiarsi dei dati provenienti dai programmi pilota di vaccinazione estensiva gratuita dei nuovi nati già intrapresi da alcune regioni.

Azioni da intraprendere.

Ricerca attiva ed offerta attiva della vaccinazione a tutti i bambini classificati «ad alto rischio» (cfr. Circolare 11/2001);

disponibilità della vaccinazione, gratuita ovvero con partecipazione alla spesa sanitaria sulla base degli orientamenti regionali, nelle Aziende unità sanitarie locali per tutti i bambini nel primo triennio di vita per i quali vi sia uno specifico programma regionale;

Miglioramento della diagnostica eziologia delle forme batteriche invasive e delle meningiti.

2.2.2 *Vaccinazione antimeningococcica.*

Epidemiologia: i meningococchi sono frequenti colonizzatori asintomatici della gola e del naso, ma sono anche causa di malattia severa in tutto il mondo. Epidemie da meningococco sono tuttora frequenti nei Paesi poveri del pianeta ed in particolare nella fascia africana sub-sahariana nota come «*meningitis belt*». Nei Paesi sviluppati la malattia si presenta generalmente in forma sporadica o come cluster circoscritti.

L'OMS calcola che ogni anno si verifichino nel mondo circa 300.000 casi che causano 30.000 decessi. Negli Stati Uniti si verificano annualmente circa 3.000 casi e nell'Europa occidentale circa 7.700 casi.

In Italia, i meningococchi rappresentano una delle cause più frequenti di meningite batterica; il numero medio di casi notificati all'anno è di circa 200, un quarto di tutte le meningiti batteriche notificate.

TABELLA 3: Casi di Meningite batterica in Italia dal 1994 al 2004, distribuzione per agente eziologico (Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS).

Anni	Strep	Pneum	Menin	Hib	Tb	Listeria	altro	n.i.	Totale
1994	27	108	164	86	31	27	28	141	612
1995	34	180	200	118	44	25	47	178	826
1996	32	185	169	130	41	37	43	199	836
1997	23	231	182	100	23	50	52	193	854
1998	32	259	155	96	32	33	57	178	842
1999	30	309	275	85	52	36	65	211	1063
2000*	26	243	250	57	33	39	66	198	912
2001**	29	235	203	54	27	32	57	178	815
2002***	31	235	223	42	34	38	77	198	878
2003****	21	309	278	35	18	27	80	203	971
2004****	10	155	193	5	8	17	38	96	522

* Dati non definitivi aggiornati al: * 10-4-2003; ** 20-5-2003; *** 20-2-2004; **** 15-11-2004.

La distribuzione dei casi per età vede una concentrazione di casi nei primi anni di vita (0-4 anni) e nei giovani fra i 15 e 24 anni. Nel complesso, la malattia ha un'importanza non trascurabile fino ai 30 anni di vita. Elemento caratteristico a tutti i Paesi sviluppati è l'elevata incidenza nei militari, nel periodo del loro arruolamento.

Caratteristica della patologia da meningococco è l'atipicità della sintomatologia iniziale, l'evoluzione rapida e l'elevata letalità (fra il 10 e il 15%). Il 10-20% dei pazienti colpiti da patologia meningococcica ha sequele permanenti.

I meningococchi conosciuti, che hanno come ospite unicamente l'uomo, sono 13 e 5 di questi (A, B, C, W135 e Y) sono più frequentemente implicati nelle forme invasive. Ai fini epidemiologici sono stati ulteriormente classificati in sierotipi, sub-sierotipi e, recentemente, anche su base genotipica.

Il gruppo A è la principale causa di malattia nella fascia sub-sahariana ed è presente anche in Cina e nell'America Latina. L'isolamento di meningococchi di gruppo A nei Paesi sviluppati è stato negli ultimi anni eccezionale anche se in passato, a partire dal focolaio cinese (anni 60), si sono avute epidemie a Mosca (1969, 1971), in Norvegia (1973), Finlandia (1975) ed in Brasile (anni 70).

Il gruppo B è la più importante causa di malattia endemica nei Paesi sviluppati. La sua frequenza percentuale ed il rapporto con il gruppo C oscilla, peraltro, notevolmente (dall'80% al 40%) nelle diverse nazioni ed in differenti periodi. La sua presenza in Italia è riportata nella tabella successiva, parallelamente a quelle del gruppo C.

Il gruppo C, come già è stato anticipato, rappresenta l'altra importante causa di patologia meningococcica nei Paesi sviluppati. Il ruolo di questo gruppo come causa di malattia risulta in aumento nell'ultimo decennio nei Paesi europei. In particolare, va segnalato il caso dell'Inghilterra ove la malattia si è associata anche ad un elevato tasso di mortalità, dell'Olanda, del Belgio, della Spagna e del Sud della Francia.

Anche in Italia, negli ultimi due anni, si è osservato un aumento della frequenza di meningococco di tipo C come causa di meningite.

TABELLA 4: Casi di Meningite da meningococco con tipizzazione per sierogruppo in Italia dal 1994 al 2004, distribuzione per classi di età (Sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche SIMI-ISS).

Anni	Sierogruppo	0-4	5-9	10-14	15-24	25-64	›64	n.i.	Totale
1999	B	35	8	4	25	20	6	0	98
	C	4	1	1	5	14	2	0	27
2000	B	29	12	3	18	27	1	0	90
	C	6	2	3	17	8	0	0	36
2001	B	27	6	5	13	13	2	0	66
	C	4	5	1	4	5	3	0	22
2002*	B	27	8	3	12	15	3	1	69
	C	21	3	3	9	9	1	0	46
2003*	B	28	9	6	18	24	5	0	90
	C	23	5	5	17	16	1	0	67
2004*	B	16	3	2	14	19	1	0	55
	C	31	5	9	13	16	1	0	67

* Dati non definitivi aggiornati al 15 novembre 2004.

Come mostrato dalla tabella, il rischio di meningite da meningococco C è maggiore nelle fasce di età 0-4 anni e 15-24 anni.

I meningococchi di gruppo W135 e Y non hanno avuto finora rilevanza epidemiologica in Italia e nei Paesi europei. Meritano comunque di essere segnalati i focolai di casi da ceppo W135 verificatisi nel 2000 e 2001 in Inghilterra in soggetti provenienti dal pellegrinaggio nei luoghi sacri dell'Islam in Arabia Saudita (Hajj).

Vaccini disponibili e schedule vaccinali.

Attualmente si dispone di due tipi di vaccino antimeningococcico; i vaccini polisaccaridici polivalenti (tetravalenti) contenenti polisaccaridi capsulari di gruppo A, C, W135 e Y ed i vaccini meningococcici C-coniugati, in cui il polisaccaride di gruppo C coniugato è coniugato con un carrier proteico (anatossina difterica o tetanica).

Purtroppo non è ancora disponibile un vaccino contro la *N. meningitidis* di gruppo B, a causa dei problemi rappresentati dal mimetismo antigenico del polisaccaride corrispondente con molecole espresse da cellule dell'organismo umano.

Vaccino polisaccaridico tetravalente: contiene 50 microgrammi di ciascuno dei polisaccaridi capsulari di gruppo A, C, W135 e Y, e la vaccinazione consiste nella somministrazione di una sola dose. Come è noto, la principale limitazione di questo vaccino è la mancata induzione di immunità T-cell dipendente. Questa caratteristica è responsabile della scarsa efficacia del vaccino nei bambini, specie sotto i 5 anni, e della sua incapacità a stimolare una memoria immunologia a lungo termine.

Il vaccino polisaccaridico tetravalente è autorizzato in Italia da molti anni ed è stato utilizzato quasi esclusivamente nei militari, per i quali è obbligatorio dal 1986, e nei viaggiatori diretti in località a rischio.

Vaccini meningococcici C-coniugati: in Italia sono attualmente autorizzati vaccini di quattro aziende produttrici, contenenti da 10 a 20 microgrammi di polisaccaride C, coniugato con l'anatossina difterica o con quella tetanica; la schedula di somministrazione, per la quale si rimanda alle rispettive schede tecniche, è leggermente diversa per i vari prodotti nel caso di vaccinazione di bambini da 3 a 12 mesi, mentre per i bambini di età superiore ad un anno, adolescenti e adulti, è indicata una singola dose per tutti e tre i vaccini.

Lo stretto rapporto fra età in cui viene praticata la vaccinazione e numero di dosi da somministrare per ottenere una protezione ottimale emerge chiaramente dall'esperienza inglese, di cui si dirà nel paragrafo successivo.

Immunogenicità, efficacia e sicurezza dei vaccini.

Il vaccino polisaccaridico tetravalente, quando somministrato ad adolescenti ed adulti, induce una risposta anticorpale verso gli antigeni capsulari corrispondenti in un'alta percentuale di soggetti. La risposta anticorpale risulta correlata alla protezione clinica. Prove di efficacia sul campo, condotte anche sui militari italiani, documentano l'efficacia protettiva a breve termine del vaccino. La sicurezza è documentata da una larga esperienza mondiale.

Il vaccino meningococco C coniugato suscita la comparsa di anticorpi protettivi nell'80-90% dei bambini di età fra 3 mesi e 5 anni ed in oltre il 90% degli adolescenti ed adulti.

Determina un'ottima memoria immunologia, documentata dal rapido ed elevato aumento del titolo anticorpale dopo somministrazione di una dose di richiamo.

Per il vaccino meningococco coniugato, prove importanti di efficacia sul campo derivano dall'esperienza del Regno Unito dopo il completamento della campagna nazionale che tra il 2000 e il 2001 ha coinvolto gran parte della popolazione fino a 18 anni (18 milioni di dosi somministrate).

La schedula utilizzata in tale campagna è stata: 1 dose singola nei soggetti da 1 a 18 anni; 2 dosi nei bambini fra 5 e 11 mesi e 3 dosi (2°-3°-4° mese) nei nuovi nati (secondo la routinaria schedula delle vaccinazioni dei nuovi nati in uso nel Regno Unito).

Dai risultati recentemente pubblicati emerge che l'efficacia del vaccino è stata ottima (oltre 90%) nei soggetti da 3 a 18 anni; buona (83-85%) nei bambini di 1-2 anni vaccinati con una dose ed anche in quelli di 5-11 mesi vaccinati con due dosi, mentre si è dimostrata inadatta a questo tipo di vaccino (come già accaduto per l'Hib coniugato) la schedula vaccinale «abbreviata» (2°-3°-4° mese), che ha fornito una protezione fornita del 66%.

Gli effetti indesiderati, che risultano più frequenti dopo la somministrazione del vaccino meningococco coniugato, sono: rossore, gonfiore, tensione/dolore nel sito di inoculazione ($\geq$10%), malessere generale ($\geq$10%) e febbre $\geq$38 °C (>1%<10%).

Vi è una buona compatibilità alla somministrazione con altri vaccini, che peraltro deve essere verificata caso per caso, sia in termini di sicurezza che di immunogenicità.

Obiettivi di salute.

Una vaccinazione estensiva di tutti i nuovi nati entro il 2° anno di vita potrebbe prevenire, nel giro di 4-5 anni, circa 20 casi all'anno di meningite. Le analisi costi-benefici non sono in favore della vaccinazione; tuttavia, si ritiene necessario rendere l'informazione preventiva disponibile a tutta la popolazione e rendere il vaccino disponibile in tutte le Aziende unità sanitarie locali.

Il monitoraggio dell'incidenza della malattia nella popolazione generale consentirà di individuare le fasce di età maggiormente a rischio in cui attuare programmi mirati di vaccinazione.

Azioni da intraprendere:

ricerca attiva e vaccinazione gratuita dei soggetti con condizioni di salute che presentano particolare rischio per la meningite meningococcica (es. pazienti splenectomizzati, o con malattie con alterazione della cascata del complemento);

disponibilità, gratuita ovvero con partecipazione alla spesa sanitaria sulla base degli orientamenti regionali, nelle Aziende unità sanitarie locali per i bambini nei primi anni di vita per i quali vi sia uno specifico programma regionale;

miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, in particolare l'accertamento etiologico, la tempestività di riscontro e la possibilità di ricorrere al vaccino in presenza di *cluster* (più di due casi temporalmente e geograficamente associati) di casi da meningococco C.

2.2.3 *Vaccinazione anti-varicella.*

Premessa.

Tenuto conto delle più recenti acquisizioni sull'impiego estensivo della vaccinazione antivaricella, e considerato che attualmente sono disponibili vaccini antivaricella autorizzati per l'uso in soggetti sani, si conviene di incorporare, nel presente Piano, il documento elaborato dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria su proposta della Commissione nazionale vaccini, con il contributo dell'Istituto superiore sanità e del Gruppo tecnico interregionale per le malattie infettive e le vaccinazioni, contenente indicazioni per la prevenzione ed il controllo della varicella.

2.2.3.1. *La malattia.*

La varicella è una malattia virale acuta provocata da un virus a DNA, il virus alpha Herpesvirus 3, o virus Varicella-Zoster (VZV), appartenente alla famiglia delle Herpesviridae, gruppo Herpesvirus.

Dal punto di vista clinico la varicella si presenta con un'eruzione cutanea maculo-papulosa, con successiva evoluzione in vescicole, pustole e croste, accompagnata da febbre, di solito di lieve entità, e malessere generale.

Le vescicole della varicella sono monoloculari e collassano in seguito a puntura, a differenza delle vescicole delle eruzioni causate da poxvirus, che sono invece multiloculari e non collassano; tendono ad essere più abbondanti sulle parti coperte piuttosto che su quelle esposte, e più evidenti in zone sottoposte ad attrito o irritazione.

Le vescicole della varicella compaiono in gittate successive (quadro a cielo stellato); di solito le persone colpite da varicella presentano complessivamente da 250 a 500 elementi, ma si possono avere casi di malattia in cui sono presenti soltanto pochissime lesioni, così da far passare questi quasi inosservati, così come sono possibili forme severe e complicate di varicella.

Il virus viene trasmesso da persona con infezione da varicella o da Herpes Zoster a seguito di contatto diretto con soggetti suscettibili o per via aerea attraverso secrezioni respiratorie, oppure tramite il fluido contenuto nelle vescicole per contatto diretto o per inalazione.

Il periodo di incubazione va da due a tre settimane ma solitamente è di 13-17 giorni; in caso di immunizzazione passiva contro la varicella mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche (VZIG), o in soggetti con alterazione dell'immunocompetenza, si può osservare un prolungamento del periodo di incubazione.

Il periodo di contagiosità va da 5 giorni prima a non più di 5 giorni dopo la comparsa della prima gittata di vescicole.

Il periodo di contagiosità può essere prolungato in caso di soggetti con alterazione dell'immunocompetenza o sottoposti ad immunoprofilassi passiva.

Nei climi temperati la varicella è una malattia solitamente benigna, che colpisce per lo più bambini al di sotto dei 10 anni.

Le complicazioni più frequenti comprendono le superinfezioni batteriche, trombocitopenia, artriti, polmoniti, epatiti, meningoencefaliti. Le manifestazioni esantematiche estese e le complicazioni della varicella sono di gran lunga più frequenti tra gli adolescenti e gli adulti e nelle persone immunocompromesse di tutte le età, rispetto a quanto si osserva nei bambini.

La varicella in corso di gravidanza costituisce un importante problema per possibili gravi complicanze, sia a carico della madre che del prodotto del concepimento, quali:

varicella grave della madre, particolarmente se l'infezione è contratta nel terzo trimestre di gravidanza;

varicella neonatale grave, disseminata, spesso ad esito letale (30), se la madre sviluppa la malattia nel periodo che va da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto;

sindrome da varicella congenita nel bambino la cui madre contrae la varicella tra l'8° e la 20° settimana di gestazione.

I soggetti immunocompromessi, come quelli affetti da leucemia, linfoma ed altre neoplasie maligne, nonché quelli che hanno subito un trapianto d'organo o che stanno assumendo dosi elevate di steroidi, sono particolarmente a rischio di sviluppare una forma grave, indipendentemente dall'età.

Nel 10-20% dei casi la varicella è seguita a distanza di anni dall'herpes zoster (HZ), una manifestazione locale della riattivazione del VZV rimasto latente nei gangli sensitivi dei nervi dorsali o nel ganglio stellato, stazioni che il virus invade nel corso dell'infezione primaria. Le cause scatenanti la riattivazione non sono state chiarite, tuttavia è noto che queste sono più frequenti negli anziani o nei pazienti con deficit acquisiti o congeniti dell'immunità cellulare.

In corso di HZ le vescicole sono limitate al distretto cutaneo innervato dalla corrispondente radice nervosa, e sono accompagnate da dolore e parestesie.

L'infezione da VZV può essere trasmessa da persone con HZ, in seguito a contatto con le vescicole, ma in generale l'HZ presenta un basso livello di trasmissibilità.

2.2.3.2. *Cenni di epidemiologia.*

La varicella è una malattia ad andamento endemo-epidemico, ed è attualmente la malattia esantematica più diffusa in Italia.

A partire dalla fine degli anni '60 si è assistito ad un incremento, pur con le attese oscillazioni dei periodi interepidemici, delle notifiche di varicella. L'aumento progressivo è verosimilmente attribuibile ad una maggiore attenzione da parte dei sanitari verso l'obbligo della notifica, piuttosto che ad un reale aumento della morbosità per varicella nel nostro Paese, nonostante per tutte le malattie infettive, ed in particolare per quelle esantematiche dell'infanzia, sia sempre presente un notevole grado di sottonotifica.

La morbosità per varicella è stata in media di 77,6 casi per 100.000 abitanti nel decennio 1961-70, di 73,6 nel decennio 1971-80, di 149 in quello 1981-90, per arrivare a 183,9 casi per 100.000 nel decennio appena concluso.

La varicella presenta da sempre il massimo di incidenza intorno ai 4-5 anni: infatti, la morbosità nella classe di età 0-14 anni è risultata pari a 296,7 per 100.000 nel periodo 1961-70, a 272,7 nel decennio 1971-80, a 612,3 in quello 1981-90 e a 1013,4 casi per 100.000 nel decennio 1991-2000; nei soggetti di età pari o superiore a 15 anni, negli stessi periodi, la morbosità è stata rispettivamente 6,7, 11,7, 42,5 e 37,3 per 100.000.

Tuttavia, a partire dagli anni 70, la percentuale dei casi notificati in persone al di sopra dei 15 anni, è salita progressivamente, passando dal 6,6 del periodo 1961-70 al 17,3 del decennio 1991-2000 (fonte dei dati: ISTAT-Ministero della salute).

I dati scaturiti dal Sistema di notifica delle malattie infettive e diffusive sembrano quindi dimostrare che anche in Italia, così come in altri Paesi industrializzati, si sta progressivamente assistendo ad un innalzamento dell'età media di acquisizione dell'infezione.

L'analisi dell'andamento della morbosità in diverse aree geografiche del nostro Paese (Nord-Centro e Sud Italia) ha dimostrato come, a fronte di un andamento temporale praticamente sovrapponibile, esista una differenza sostanziale in termini di casi notificati e quindi anche di morbosità, con tassi significativamente inferiori nelle Regioni del Sud, dove peraltro la sottonotifica è maggiore.

2.2.3.3. *Misure di prevenzione e controllo.*

A. *Notifica.*

La varicella è inclusa tra le malattie della Classe II del decreto ministeriale 15 dicembre 1990 [1]: malattie considerate rilevanti o perché la loro morbosità è ancora elevata o perché sono possibili, nei loro confronti, interventi di prevenzione e di controllo o perché, pur presentando morbosità contenuta, rivestono interesse per la tutela della salute pubblica.

---

[1] «Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - Serie generale - n. 6 dell'8 gennaio 1991».

Il caso sospetto va notificato entro 48 ore dal medico che effettua la diagnosi alla Azienda sanitaria locale di appartenenza. Nella attuale situazione epidemiologica nazionale non si ricorre, se non in circostanze particolari, al laboratorio per la conferma diagnostica di varicella; pertanto, l'attuale sistema di notifica ha, come criterio diagnostico, soltanto quello clinico. Si forniscono comunque di seguito i criteri diagnostici di laboratorio e le definizioni di caso sospetto, probabile, confermato.

B. *Criteri diagnostici di laboratorio.*

Isolamento di virus varicella-zoster prelevato dalle lesioni (vescicole) in colture di tessuto;

oppure

rilevamento di antigeni virali mediante immunofluorescenza (FA) o del DNA virale mediante PCR;

oppure

rilevamento del DNA virale dal fluido cerebrospinale o da secrezioni oculari in caso di sospette complicanze a carico del SNC o oculari;

oppure

incremento significativo del titolo di anticorpi antivaricella determinato con metodiche sierologiche standard (neutralizzazione, immunofluorescenza indiretta, EIA);

oppure

lattex agglutination (LA) e immunofluorescenza per antigeni di membrane (FAMA);

oppure

positività della ricerca per le IgM antivirus varicella zoster.

C. *Definizioni di caso.*

a) Caso sospetto: qualsiasi quadro sintomatologico comprendente esantema vescicolare ad esordio acuto;

b) Caso probabile: caso che risponde alla definizione clinica, in assenza di risultati di esami di laboratorio (non eseguiti o non probanti) e non legato, dal punto di vista epidemiologico, ad un caso probabile o confermato in laboratorio.

c) Caso confermato: caso confermato mediante indagini di laboratorio o che risponde alla definizione clinica di caso ed è legato, dal punto di vista epidemiologico, ad un caso probabile o ad un caso confermato in laboratorio.

D. *Provvedimenti nei Confronti del malato.*

In caso di varicella va effettuato isolamento domiciliare del soggetto malato per almeno 5 giomi dalla comparsa della prima gittata di vescicole, con restrizione dei contatti con altri soggetti suscettibili, in particolar modo donne in stato di gravidanza e neonati.

Considerato che il periodo di contagiosità precede di 5 giorni l'esordio clinico della malattia, è presumibile che le misure contumaciali abbiano limitata efficacia nella prevenzione dei casi secondari.

In caso di ricovero ospedaliero, dovrebbero essere assicurati l'isolamento previsto per le malattie a diffusione aerea e le precauzioni da contatto per almeno 5 giorni dalla comparsa delle vescicole, in considerazione della possibilità di trasmissione dell'infezione a soggetti suscettibili immunodepressi.

E. *Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti.*

Non è indicata alcuna restrizione per la frequenza scolastica o di altre collettività da parte di conviventi e di contatti ravvicinati di persone affette da varicella.

Per contatti ravvicinati si intendono:

familiari e conviventi;

compagni di scuola o colleghi di lavoro che condivano la stessa aula scolastica o la stessa stanza;

soggetti che frequentino «regolarmente» (quotidianamente) il domicilio della persona affetta da varicella;

operatori sanitari esposti;

partner sessuali.

In caso di ricovero ospedaliero, per altre cause, dei contatti suscettibili e documentati, è da evitare il contatto con soggetti ad alto rischio per tutto il periodo di possibile incubazione.

Gli addetti all'assistenza sanitaria suscettibili ed esposti a contagio, vanno allontanati da mansioni che richiedano contatto con soggetti suscettibili a rischio, dal 10° giorno dalla prima esposizione fino al 21° giorno, ovvero al 28° se sono state somministrate immunoglobuline specifiche VZIG.

2.2.3.4. *Profilassi vaccinale.*

Attualmente nel nostro Paese è autorizzato l'impiego di due vaccini antivaricella.

Entrambi i vaccini sono a base di virus vivo attenuato, derivato dal ceppo virale OKA, coltivato in colture di cellule diploidi umane. Le preparazioni vaccinali antivaricella non contengono pertanto proteine dell'uovo.

A seconda dei casi va impiegato il vaccino antivaricella appropriato sulla base delle indicazioni riportate sugli stampati autorizzati dal Ministero della salute.

Sulla base delle esperienze fin qui accumulate è stata dimostrata l'efficacia della vaccinazione contro la varicella; la durata nel tempo e l'impatto della vaccinazione sulla frequenza dell'HZ sono ancora in corso di valutazione. Inoltre la risposta alla vaccinazione antivaricella dovrebbe proteggere contro le complicanze della varicella, come le infezioni nosocomiali, le infezioni invasive da streptococco, la sindrome da varicella congenita e la varicella dell'adulto.

I vantaggi offerti da una immunizzazione attiva sono molteplici, e possono riguardare non solo i soggetti vaccinati ma anche la popolazione in generale, a condizione che vengano raggiunte coperture vaccinali adeguate.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità suggerisce che la vaccinazione contro la varicella in età pediatrica venga introdotta quando si può raggiungere una copertura vaccinale elevata (85%-90%) e duratura. Una copertura vaccinale più bassa rischia infatti di modificare l'epidemiologia della malattia, con uno spostamento in avanti dell'età di acquisizione dell'infezione ed un aumento dei casi nei bambini più grandi e negli adulti, in cui sono più frequenti le complicanze e maggiore la mortalità.

Raccomandazioni sull'impiego dei vaccini antivaricella.

L'analisi delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dell'infezione da VZV e la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci utilizzabili in soggetti sani induce a valutare l'opportunità di un intervento vaccinale nei confronti di questa malattia infettiva.

La scelta della strategia vaccinale più conveniente da adottare, nel momento presente, per la prevenzione della varicella, deriva dalla valutazione dell'epidemiologia corrente della malattia, dalla analisi di eventuali rischi epidemiologici connessi con il tipo di programma prescelto, e dalla necessità di utilizzare al meglio le risorse del S.S.N.

Obiettivo principale di qualsiasi tipo di intervento vaccinale deve essere quello di controllare la malattia dal punto di vista epidemiologico. Nella scelta delle strategie è necessario prendere in considerazione anche gli eventuali rischi epidemiologici connessi alle basse coperture vaccinali, che spesso hanno caratterizzato l'introduzione di nuove vaccinazioni, e sfruttare al meglio le risorse della Sanità Pubblica a livello centrale e territoriale.

In particolare il rischio di uno spostamento dell'incidenza della malattia verso età successive all'infanzia, in cui le complicanze della malattia sono più severe e frequenti, è strettamente collegato con la difficoltà di raggiungere velocemente elevati tassi di copertura vaccinale.

Va in questo senso evitato in ogni modo di ripetere gli errori commessi nella prevenzione e controllo del morbillo, dovuti al mancato raggiungimento, in maniera omogenea sull'intero territorio nazionale, delle coperture vaccinali necessarie per l'interruzione della trasmissione della malattia.

La posizione dell'OMS circa la scelta delle strategie vaccinali contro la varicella prevede che si tengano in considerazione sia l'epidemiologia della malattia, che le altre priorità di Sanità Pubblica nonché la disponibilità di risorse.

È quindi importante che la strategia vaccinale tenga conto del contesto organizzativo nelle diverse realtà regionali, dei vincoli e delle opportunità che oggi sono presenti e, soprattutto, delle altre azioni prioritarie che si stanno conducendo nel nostro Paese. Per questi motivi, a fronte delle diverse opzioni a disposizione, al momento, è stato ritenuto opportuno promuovere la vaccinazione dei soggetti ad alto rischio di complicanze e degli adolescenti suscettibili secondo priorità e criteri di seguito specificati.

Una strategia di questo tipo infatti, pur non modificando sostanzialmente l'epidemiologia dell'infezione, previene i casi più severi di malattia ed impedisce lo spostamento in avanti dell'età media di acquisizione della stessa. Le raccomandazioni che seguono state elaborate in base all'attuale situazione nazionale, e potranno essere modificate alla luce del raggiungimento degli altri obiettivi prioritari.

In attesa della possibilità di attuare un programma di vaccinazione universale, anche sulla base dei risultati delle esperienze in corso, la vaccinazione deve quindi essere offerta ai seguenti gruppi di popolazione, elencati in ordine di priorità.

Vaccinazione dei soggetti a rischio.

In questo caso l'intervento di immunoprofilassi è mirato ai soggetti con un rischio specifico correlato a patologie preesistenti o alle condizioni di lavoro.

1. Le persone suscettibili, che vivono con persone immunodepresse, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari (leucemie, linfomi, neoplasie che interessano il midollo osseo o il sistema linfatico), con deficit dell'immunità cellulare, ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento immunosoppressore di lunga durata.

2. Le persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio: con leucemia linfatica acuta in remissione, con insufficienza renale cronica e trapiantati renali, persone con infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4≥25%.

3. Le donne in età fertile senza precedenti di varicella andrebbero ricercate attivamente parallelamente alla ricerca effettuata nei confronti delle suscettibili per rosolia; la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 3 mesi.

4. Le persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con i bambini o con le persone immunodepresse.

5. I lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità):

asili nido, scuole materne e comunità della prima infanzia;

scuole primarie;

scuole secondarie.

A seconda dei casi, va impiegato il vaccino antivaricella appropriato sulla base delle indicazioni riportate negli stampati autorizzati dal Ministero della salute.

Negli adolescenti e negli adulti il valore predittivo positivo del ricordo anamnestico è molto elevato (96-99%): pertanto il ricordo di varicella è adeguato ad identificare gli individui già immuni, che non devono essere vaccinati.

Vaccinazione di adolescenti sani e suscettibili.

La vaccinazione degli adolescenti può essere proposta, una volta che adeguati programmi di vaccinazione siano stati condotti, per assicurare la protezione delle persone ad alto rischio.

L'obiettivo di questa strategia è quello di intervenire sui soggetti che non hanno ancora avuto contatto con il virus selvaggio, evitando che rimangano suscettibili e possano successivamente infettarsi ed ammalare in età della vita in cui la frequenza e gravità delle complicanze da varicella sono maggiori che in età pediatrica.

Questo tipo di strategia non modifica in modo apprezzabile la circolazione dell'agente eziologico, ma può contribuire a ridurre i casi gravi e complicati di malattia.

Nel caso degli adolescenti, il ricordo da parte dei genitori o affini, che il soggetto non sia stato in precedenza affetto dalla malattia, è elemento sufficiente a individuare la suscettibilità all'infezione. Infatti, l'anamnesi positiva per varicella è considerata un parametro altamente predittivo di superamento dell'infezione (97-99% delle persone sono sieropositive). Il ricordo negativo è invece meno informativo, ma comunque, la vaccinazione negli adolescenti può essere effettuata senza screening.

Per aumentare l'adesione alla vaccinazione contro la varicella, ridurre i costi e il numero di accessi ai servizi, è opportuno che l'offerta della vaccinazione agli adolescenti avvenga contemporaneamente ad altre vaccinazioni, ad esempio al 12º anno, contemporaneamente al recupero per MPR, oppure al 14º anno, in occasione del richiamo Td.

Vaccinazione universale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che la vaccinazione contro la varicella debba essere introdotta laddove si può raggiungere una copertura vaccinale elevata (85% - 90%) e duratura.

Il raggiungimento ed il mantenimento di elevate coperture vaccinali per MPR sugli stessi valori depone a favore di una adeguata capacità di offerta da parte dei servizi regionali delle vaccinazioni, e quindi della possibilità di raggiungere elevate coperture vaccinali anche per la varicella.

L'offerta della vaccinazione ai nuovi nati potrà pertanto essere considerata dalle regioni e dalle province autonome quando sarà stata realizzata una efficace campagna di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che avrà assicurato livelli elevati di copertura vaccinale come previsto dal piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.

Profilassi post esposizione.

È stato documentato che il vaccino antivaricella è efficace anche nella profilassi post-esposizione. Tuttavia, in assenza di una campagna di vaccinazione universale dei nuovi nati, gli effetti sulla popolazione di un intervento di questo tipo sarebbero profondamente negativi, praticamente sovrapponibili a quelli di una vaccinazione universale con coperture limitate. Nel medio e lungo periodo, si avrebbe cioè lo spostamento in avanti dell'età media di infezione, con aumento del numero di complicanze e di decessi.

Di conseguenza, l'adozione di protocolli di profilassi post-esposizione, comprendenti l'uso del vaccino, rivolti ai soggetti a rischio di complicanze non aumentato, non può precedere l'avvio della campagna di vaccinazione universale dei nuovi nati.

La vaccinazione post-esposizione andrà presa in considerazione solo nelle categorie, di persone individuate nel paragrafo sulla protezione delle persone ad alto rischio di complicanze (vedi punti 1, 2, 3 de paragrafo Vaccinazione dei soggetti a rischio), se non immunizzate in precedenza. In questo caso il vaccino dovrà essere somministrato entro 3 giorni (72 ore) e comunque non oltre i 5 giorni dalla presunta esposizione.

Omogeneità della offerta.

L'omogeneità delle coperture è un importante elemento che deve essere garantito quando si avvia un programma di vaccinazione universale.

La vaccinazione a «macchia di leopardo», come ha dimostrato anche l'esperienza del morbillo nel nostro Paese, è poco utile perché i risultati raggiunti nelle zone a maggiore copertura sono vanificati dalla continua importazione di casi dalle zone dove la malattia continua a circolare liberamente.

In particolare però, nel caso della varicella, il pericolo maggiore può essere rappresentato, anche in una scala locale, dalla parziale riduzione della circolazione virale con lo spostamento della malattia verso età a maggiore rischio di complicanze e mortalità.

Questo porta a concludere che non debbano essere realizzate campagne di vaccinazione di popolazione da parte di singole A.S.L., ma che le campagne di vaccinazione siano organizzate su base regionale. Inoltre è consigliabile che, al raggiungimento delle condizioni che possono permettere un ampliamento della offerta, le nuove strategie vaccinali siano condivise tra le diverse regioni.

Tempo di validità delle presenti indicazioni.

Le indicazioni del presente documento circa la strategia vaccinale contro la varicella potranno essere modificate alla luce di nuove acquisizioni scientifiche e della disponibilità di nuovi prodotti.

In ogni caso una nuova valutazione delle strategie di utilizzo del vaccino per la varicella in Italia sarà realizzata nel 2006, quando la campagna di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita sarà in gran parte realizzata e si avranno maggiori informazioni sulle modalità di offerta e sulle ricadute di questa vaccinazione.

Modalità di somministrazione.

I vaccini antivaricella vanno somministrati per via sottocutanea.

La schedula vaccinale del vaccino antivaricella con indicazione per l'uso estensivo in soggetti sani, prevede:

nei bambini da 1 a 12 anni di vita, la somministrazione di una sola dose di vaccino;

nelle persone al di sopra dei 12 anni di vita (dal 13º anno di età in poi) la somministrazione di due dosi di vaccino con un intervallo di 4-8 settimane.

Non sono attualmente considerati necessari richiami del vaccino. Non è indicata la verifica dell'avvenuta sieroconversione, così come non è necessaria la ricerca di anticorpi antivaricella prima della somministrazione del vaccino nei bambini e negli adolescenti, in quanto il dato anamnestico è sufficientemente adeguato per la valutazione di suscettibilità.

La schedula vaccinale del vaccino antivaricella con indicazione per soggetti suscettibili ad elevato rischio di complicanze, prevede la somministrazione, in tutte le età, di una sola dose di vaccino; in tali soggetti è opportuno il controllo della avvenuta sieroconversione, a distanza di due mesi, con somministrazione di una seconda dose di vaccino in caso di mancata sieroconversione. Qualora a distanza di tempo (5-10 anni) venisse messo in evidenza un marcato abbassamento del titolo anticorpale indotto dalla vaccinazione, è indicata la rivaccinazione.

Controindicazioni e precauzioni all'impiego del vaccino antivaricella.

Il vaccino contro la varicella non deve essere somministrato in caso di:

soggetti con immunodepressione congenita o acquisita, fatta eccezione per soggetti con infezione asintomatica da HIV (con una proporzione di CD4≥25%);

soggetti affetti da discrasie ematiche, leucemie, linfomi, neoplasie maligne del sistema emolinfopoietico, ad eccezione di quelli affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) in fase di stabilizzazione;

soggetti in terapia immunosoppressiva: la vaccinazione deve essere differita di almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento;

soggetti in terapia con alte dosi di corticosteroidi (>2 mg/Kg/die di prednisolone o 20 mg/die complessivi o equivalenti per più di 14 giorni): la vaccinazione deve essere differita di almeno mese dopo l'interruzione del trattamento;

donne in gravidanza: la gravidanza va evitata per almeno tre mesi dall'avvenuta vaccinazione; inoltre il vaccino non è di regola raccomandato durante l'allattamento;

malattia acuta moderata o grave con o senza febbre;

allergia severa ad un qualsiasi componente del vaccino (il vaccino contiene neomicina e gelatina ma non conservanti e proteine dell'uovo);

gravi reazioni allergiche dopo somministrazione di precedenti dosi di vaccino contro la varicella;

recente somministrazione di immunoglobuline o sangue (vedi tabella riportata in allegato 1);

per il vaccino antivaricella con indicazione per l'uso estensivo in soggetti sani, le controindicazioni includono anche la tubercolosi attiva non trattata e soggetti con anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria a meno che non sia dimostrata immunocompetenza.

Precauzioni all'impiego del vaccino antivaricella.

La vaccinazione contro la varicella va eseguita con cautela nei contatti familiari di persone immunocompromesse, in quanto queste ultime possono essere esposte a rischio di contagio. Il rischio di trasmissione di virus vaccinico è comunque bassissimo, e, nel caso, provocherebbe una varicella in forma lieve, mentre quella da virus selvaggio sarebbe molto più grave.

Somministrazione simultanea con altri vaccini.

Il vaccino antivaricella può essere somministrato contemporaneamente con il vaccino MPR o con altri vaccini a base di virus viventi attenuati, con siringhe ed in sedi cutanee differenti. Se non è possibile la somministrazione contemporanea, questa deve essere differita di almeno 1 mese.

Il vaccino antivaricella può essere somministrato contemporaneamente con i vaccini DTP, IPV, epatite B o entro qualunque intervallo precedente o successivo.

Vaccinazione di soggetti leucemici in remissione.

La vaccinazione contro la varicella è indicata nelle persone con leucemia in remissione, alle seguenti condizioni:

il paziente deve essere in remissione completa dalla malattia di base da almeno 9-12 mesi;

la chemioterapia deve essere interrotta per una settimana prima e una settimana dopo la vaccinazione. Anche la terapia steroidea deve essere interrotta per 2 settimane dopo la vaccinazione. L'interruzione della terapia neoplastica non è necessaria quando si:

somministra una seconda dose di vaccino;

l'emocromo non deve evidenziare leucopenia e trombocitopenia (livello di linfociti circolanti pari ad almeno 700/μL., piastrine >100.000μL);

deve essere evidenziata una reazione blastica linfocitaria in vitro, oppure risposta positiva in vivo a test di ipersensibilità cutanea ritardata (PPD, DNCB. PHA).

Reazioni indesiderate.

Le reazioni segnalate più frequentemente, oltre a dolore, gonfiore e rossore nella sede di iniezione, consistono in rash generalizzato varicella-simile, ma solitamente con poche lesioni, ad un intervallo di 5-26 giorni dalla vaccinazione.

Mediante reazione di PCR da materiale prelevato dalle lesioni è possibile eseguire diagnosi differenziale tra il virus varicella zoster selvaggio e il ceppo vaccinale. È opportuno segnalare ed indagare mediante esami di laboratorio eventuali casi di varicella o episodi di zoster in soggetti vaccinati e loro contatti.

Come il virus selvaggio, anche il virus vaccinale può provocare uno HZ; il tasso di HZ dopo vaccinazione antivaricella negli USA è stato stimato in 2,6 casi ogni 100.000 dosi distribuite, contro un tasso dì incidenza di HZ dopo infezione naturale pari a 68/100.000 in soggetti sani al di sotto di 20 anni e a 215/100.000 in soggetti di tutte le età. Tali dati vanno tuttavia interpretati con cautela perché quelli relativi alle infezioni naturali scaturiscono da periodi di osservazione ben più lunghi di quelli riferiti alla vaccinazione.

Raramente sono stati segnalati effetti collaterali più gravi come l'anafilassi e sono stati osservati eventi avversi come encefalite, atassia, polmonite, trombocitopenia, convulsioni, Sindrome di Guillain Barrè.

Le reazioni indesiderate a vaccino vanno segnalate, secondo le modalità indicate dal decreto ministeriale 12 dicembre 2003 «Nuovo modello di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini» e dalla lettera circolare DGPREVV20062 PF7c del 30 gennaio 2004, utilizzando la scheda specificamente predisposta per raccogliere informazioni sulle modalità di vaccinazione.

Impiego di immunoglobuline specifiche.

L'impiego delle immunoglobuline specifiche antivaricella (VZIG) a scopo di profilassi, post-esposizione trova indicazione in:

soggetti immunocompromessi, compresi quelli con infezione da HIV/AIDS;

donne gravide suscettibili;

neonati le cui madri abbiano manifestato la varicella da 7 giorni prima a 48 ore dopo il parto.

Le VZIG sono efficaci nel prevenire l'infezione o nell'attenuare il decorso della malattia, purché somministrate entro 96 ore dall'esposizione. Non esistono prove che la somministrazione di VZIG in donne gravide suscettibili possa prevenire le malformazioni congenite del feto.

Impiego di farmaci antivirali nelle infezioni da VZV.

I farmaci antivirali oggi disponibili per il trattamento delle infezioni da VZV sono l'aciclovir, il valaciclovir, il famciclovir (quest'ultimo non commercializzato in Italia).

Tali farmaci agiscono come inibitori competitivi della DNA polimerasi virale, bloccando quindi la replicazione del DNA virale; essi sono associati ad una bassa tossicità in quanto agiscono selettivamente sulle cellule infettate dal virus.

In determinate situazioni (immunodepressione), la terapia antivirale è utile e può persino salvare la vita di pazienti con infezione conclamata.

L'aciclovir somministrato per via orale, è il farmaco di prima scelta nella terapia della varicella, tanto negli adulti che nei bambini; abbrevia il decorso clinico della malattia di circa un giorno ma non ha alcun effetto sulla diffusione virale. Se somministrato per via endovenosa, lo stesso farmaco si è rivelato utile per il trattamento della varicella grave in pazienti immunocompromessi.

Valaciclovir e famciclovir, somministrati per via orale, sono farmaci di scelta per il trattamento di pazienti affetti da Hz; il loro uso è comunque sconsigliato nei bambini.

Nei pazienti anti-HIV positivi, in cui sono stati segnalati casi di resistenza all'acilclovir, il farmaco di elezione nelle situazioni ad alto rischio è il foscamet, dotato di maggiore tossicità e ugualmente sconsigliato nei bambini.

In sintesi, i farmaci antivirali attualmente disponibili non trovano indicazione per tenere sotto controllo la circolazione di VZV in una popolazione, in quanto non prevengono la trasmissione del virus ai contatti suscettibili.

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione.

Sebbene la varicella abbia alcune caratteristiche che ne permettono l'eliminazione, le possibilità di eradicazione sono limitate dal fatto che il virus selvaggio permane nei soggetti infettati, e può riattivarsi dando luogo, a distanza anche di molto tempo, a manifestazioni cliniche contagiose (Herpes zoster). Anche il virus vaccinale permane nell'organismo, e l'effetto a lungo termine della vaccinazione sulla incidenza dell'Herpes zoster è ancora da definire. Pertanto, l'obiettivo primario di un programma vaccinale su più larga scala dovrebbe essere, al momento attuale, la prevenzione dei casi a maggior rischio di complicanze. In linea con le indicazioni dell'OMS vaccinazione universale contro la varicella può essere introdotta laddove sia possibile raggiungere e mantenere nel tempo una copertura vaccinale elevata (85%-90%).

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione.

Alcuni modelli matematici internazionali e nazionali mostrano che la vaccinazione su larga scala per i nuovi nati va attuata raggiungendo in tempi brevi elevate coperture vaccinali, superiori all'80% in ogni coorte di nascita. In caso contrario si verificherebbero effetti indesiderati, già osservati per il morbillo, quali lo spostamento in avanti dell'età dei casi, con una maggiore incidenza in età in cui la malattia può essere più grave, sebbene la recente esperienza statunitense non confermi questa ipotesi. Per questi motivi, a fronte delle diverse opzioni a disposizione, al momento è stato ritenuto opportuno promuovere la vaccinazione dei soggetti ad alto rischio di complicanze e degli adolescenti suscettibili secondo le priorità e i criteri di seguito specificati. Obiettivo prioritario è in questa fase la vaccinazione dei soggetti suscettibili con un rischio specifico correlato a patologie preesistenti o alle condizioni di lavoro:

persone suscettibili che vivono con persone immunodepresse, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari (leucemie, linfomi, neoplasie che interessano il midollo osseo o il sistema linfatico), con deficit dell'immunità cellulare, ipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia o in trattamento immunosoppressore di lunga durata.

persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio: con leucemia linfatica acuta in remissione, con insufficienza renale cronica e trapiantati renali, persone con infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 ≥25%;

donne in età fertile senza precedenti di varicella andrebbero ricercate attivamente parallelamente alla ricerca effettuata nei confronti delle suscettibili per rosolia; la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 3 mesi;

persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con i bambini o con le persone immunodepresse;

lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità):

asili nido, scuole materne e comunità della prima infanzia;

scuole primarie

scuole secondarie.

La vaccinazione degli adolescenti non modifica in modo apprezzabile la circolazione dell'agente etiologico, ed ha un impatto modesto sull'incidenza complessiva della malattia, ma può contribuire a ridurre i casi gravi e complicati di malattia ed a stabilire una barriera al rischio di spostamento in avanti della malattia dopo introduzione della vaccinazione estesa. La vaccinazione degli adolescenti sarà proposta, una volta che adeguati programmi di vaccinazione siano stati condotti per assicurare la protezione delle persone ad alto rischio.

Azioni da intraprendere:

Garantire la vaccinazione delle persone a rischio (es. persone suscettibili con patologie ad elevato rischio o che vivono con persone immunodepresse, donne in età fertile senza precedenti di varicella), degli operatori sanitari, dei lavoratori che operano in ambienti quali asili nido, scuole materne e comunità della prima infanzia.

Offrire attivamente e gratuitamente la vaccinazione agli adolescenti anamnesticamente negativi per varicella.

Valutare la fattibilità del raggiungimento di coperture elevate nella prima infanzia. Il raggiungimento di coperture ≥80% per MPR costituisce in tal senso un affidabile indicatore.

2.2.4 *Vaccino anti-pneumococcico per gli anziani e gli adulti a rischio.*

Epidemiologia: L'infezione da *Streptococcus pneumoniae (Sp)* è la principale causa di meningite e sepsi batterica e una delle principali cause di polmonite, otite media e sinusite nei Paesi sviluppati. L'incidenza sia di infezione invasiva (meningite, polmonite batteriemica e sepsi batterica) sia delle forme non invasive (polmonite non batteriemica, otite media, sinusite) è più elevata, oltre che nei primi anni di vita, nella popolazione anziana. In questa classe di età l'incidenza di malattia invasiva da pneumococco osservata in diversi Paesi europei ed in Australia è compresa tra 27 e 62 casi/100.000. Gruppi a rischio sono, inoltre, i pazienti cardiopatici, con malattie croniche respiratorie, infezione da HIV, anemia a cellule falciformi e soggetti con asplenia anatomica o funzionale. Il sistema di sorveglianza delle meningiti operante in Italia dal 1994 ha permesso di individuare lo *Sp* come la principale causa di meningite batterica in tutte le classi d'età (2194 casi, pari al 42,9% dei 5118 segnalati complessivamente fino alla fine del 2003), con un'incidenza particolarmente rilevante negli adulti (classe 25-64 anni, 1018 casi da *Sp* su 1610 registrati, 63,3%) e negli anziani (653/813, 80,3%). Il ruolo dello *Sp* nell'eziologia della polmonite acquisita in comunità è più complessa da valutare a causa della scarsa propensione all'accertamento etiologico nelle polmoniti, il più delle volte curata con una terapia antibiotica ragionata. Diversi studi hanno, comunque individuato lo *Sp* come la prima causa di ospedalizzazione per polmonite con percentuali di isolamento comprese tra il 6 ed 18% di tutti i campioni raccolti, simili a quelle registrate in USA, Francia, Spagna.

Immunogenicità, efficacia e sicurezza del vaccino.

Negli adulti sani il vaccino polisaccaridico sviluppa una buona risposta anticorpale in grado di migliorare l'opsonizzazione e la fagocitosi da parte dei fagociti. Una risposta anticorpale antigene-specifica, con un incremento di almeno 2 volte del titolo, è stata osservata nell'80% degli adulti sani. La risposta immunitaria in termini di titolo anticorpale misurato con test ELISA e di avidità è risultata nei soggetti anziani pari a quella riscontrata nei giovani. Una risposta inferiore è stata osservata negli alcolisti con cirrosi, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, nei diabetici insulino-dipendenti, mentre negli immunodepressi essa può risultare anche del tutto assente. La correlazione fra risposta anticorpale ed efficacia protettiva non è stata ancora completamente chiarita e ad oggi non è, quindi, stato fissato un titolo protettivo.

Il titolo anticorpale rimane elevato per almeno 5 anni nei vaccinati giovani adulti, negli anziani e negli adulti sottoposti a splenectomia o riceventi di trapianto. Una più rapida diminuzione del titolo anticorpale è stato osservata in pazienti con neoplasie ematologiche.

La valutazione di efficacia del vaccino deve tener presente che i periodi di osservazione nelle coorti dei vaccinati e dei controlli nei singoli trial risultano spesso troppo brevi per poter garantire un'adeguata potenza e sensibilità allo studio sia per quanto riguarda l'outcome sepsi che per quello di polmonite per tutte le cause per cui i risultati sono spesso non conclusivi. In questo caso l'impiego di meta-analisi consente di includere popolazioni di più trial, incrementando la potenza dello studio.

Il vaccino polisaccaridico appare efficace nella prevenzione della sepsi pneumococcica: da meta-analisi che comprendono trial con popolazione adulto-senile residente in Paesi sviluppati l'efficacia protettiva risulta compresa tra il 30% ed il 47%, mentre studi osservazionali con popolazioni dello studio più vaste mostrano valori di protezione più elevati compresi tra 60 e 80%. L'efficacia della vaccinazione diminuisce con l'aumento dell'età del paziente e del tempo dalla vaccinazione.

Dieci trial condotti su soggetti anziani e ad alto rischio non sono stati in grado di dimostrare l'efficacia protettiva del vaccino nei confronti della polmonite per tutte le cause, probabilmente a causa di problemi metodologici e di popolazioni non sufficientemente grandi da garantire un'adeguata potenza. Numerose carenze metodologiche sono state rilevate anche nelle 5 meta-analisi ad oggi pubblicate che non definiscono in modo chiaro l'efficacia.

L'efficacia sul campo della contemporanea vaccinazione pneumococcica e influenzale, nel prevenire l'ospedalizzazione per polmonite, emerge anche da uno studio svedese condotto su una popolazioni di anziani: nei 6 mesi successivi alla vaccinazione, il rischio di ricovero risultava essere del 29% inferiore nei vaccinati rispetto ai non immunizzati. Da questo studio non è però possibile dedurre il «peso» della vaccinazione pneumococcica nel determinare l'osservata riduzione dei ricoveri.

Il vaccino è sicuro e ben tollerato. L'effetto avverso più frequente è l'eritema e la lieve dolorabilità nel sito di inoculo che si presentano nel 30-50% dei vaccinati con maggior frequenza nei soggetti che presentano un elevato titolo anticorpale nei confronti dei polisaccaridi pneumococcici; la severità e frequenza di questi segni tendono a diminuire con l'età. La durata di queste reazioni locali è limitata a 1-3 giorni. La febbre e altre reazioni sistemiche sono rare.

La contemporanea somministrazione del vaccino influenzale non determina un incremento delle reazioni locali o sistemiche rispetto a quelle elicitate dalle singole immunizzazioni.

Programmi attuali di vaccinazione.

Alcune regioni e diverse Aziende unità sanitarie locali offrono gratuitamente su richiesta il vaccino polisaccaridico 23valente ai soggetti al di sopra dei 64 anni di età in concomitanza con la vaccinazione influenzale. La durata della protezione è ritenuta essere di 5 anni.

Obiettivi di salute dell'impiego del vaccino pneumococcico nei soggetti > 64 anni.

L'obiettivo è la riduzione, nel soggetto anziano o ad alto rischio, del numero di malattie invasive (sepsi, meningiti e polmoniti batteriemiche) per le quali vi è una documentata evidenza scientifica dell'efficacia dell'immunizzazione, mentre gli studi per la valutazione dell'efficacia nella prevenzione delle polmoniti non batteriemiche sono ad oggi non conclusivi a causa di numerosi problemi metodologici.

Obiettivi di copertura.

Raggiungere i tassi di copertura della vaccinazione influenzale in considerazione del sovrapporsi di gran parte della popolazione bersaglio.

Azioni da intraprendere.

Favorire programmi di offerta attiva della vaccinazione alle persone di età superiore a 64 anni con vaccino 23valente, in occasione della vaccinazione annuale contro l'influenza;

Prevedere programmi di sorveglianza per la valutazione dell'efficacia dell'intervento vaccinale.

2.3. *Vaccinazioni di richiamo.*

Premessa.

Il problema di mantenere elevate nel tempo le difese immunitarie conferite dalle vaccinazioni eseguite nell'infanzia è un problema antico, che inizialmente ha riguardato soprattutto la vaccinazione contro il tetano.

Infatti, tenendo conto della patogenesi esotossinica della malattia, dell'assenza di infezioni naturali asintomatiche e del diffuso serbatoio ambientale di spore del *Cl. tetani*, era evidente che la protezione della malattia potesse essere garantita solo da un sufficiente livello di antitossina circolante.

Il problema si è ampliato e acquistato attualità in tempi recenti, in conseguenza dei cambiamenti indotti nell'epidemiologia di alcune importanti malattie infettive dai programmi di vaccinazione estesa, portati avanti da vari anni. I casi della difterite e della poliomielite sono paradigmatici.

La immunizzazione sistematica delle coorti dei nuovi nati che ha portato all'eliminazione o ad una forte diminuzione della malattia. ha anche determinato una drastica diminuzione della circolazione degli agenti patogeni nella popolazione e, conseguentemente, alla soppressione dei periodici booster naturali che mantenevano elevate le difese immunitarie dei soggetti dopo la prima infezione.

Per questo si sente oggi l'esigenza non solo di ottimizzare gli interventi vaccinali nella prima infanzia, ma anche di pianificare, con le stesse modalità di offerta previste per i cicli vaccinali di base, interventi di richiamo negli adolescenti e negli adulti al fine di evitare un loro ritorno alla parziale o totale suscettibilità.

Lo studio attento e dettagliato dei casi di malattia e di colonizzazione asintomatica per fasce d'età e indagini sieroepidemiologiche ad hoc hanno notevolmente contribuito all'inquadramento di questi problemi e fornito le basi scientifiche per le azioni da intraprendere.

Attualmente il problema dei richiami sussiste, oltre che per il tetano, per la difterite e la pertosse, ma vi sono anche indicazioni che anche la poliomielite possa entrare nel novero.

L'evidenza scientifica indica invece che richiami non sono al momento necessari per l'epatite B (salvo casi di soggetti con particolari condizioni di rischio).

2.3.1 *Tetano.*

La morbosità per tetano è stata illustrata nel paragrafo 2.1.2; gli studi sieroepidemiologici indicano chiaramente che con l'aumentare dell'età si verifica un incremento della percentuale di soggetti con protezione non ottimale o suscettibili. Sotto il profilo operativo, il problema è stato affrontato dal decreto del Presidente della Repubblica n. 464 del 7 novembre 2001. In particolare, esso ha modificato quanto disposto dal quarto comma dell'art. 2 del decreto del Presidente della Repubblica n. 1301 del 7 settembre 1965 nel modo seguente:

le rivaccinazioni, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con l'anatossina difterica e/o con altri antigeni, vengono eseguite a periodi intervallari di 10 anni.

nei nuovi nati e nei soggetti in età pediatrica che iniziano la vaccinazione antitetanica prima del compimento del settimo anno di vita (sesto anno di età), la prima rivaccinazione viene eseguita, mediante somministrazione di anatossina tetanica eventualmente in combinazione con l'anatossina difterica e/o con altri antigeni, a distanza di 4-5 anni dall'ultima dose del ciclo primario di rivaccinazione; i successivi richiami vengono eseguiti a periodi intervallari di 10 anni.

Questo decreto, che ha avuto un lungo iter, sanciva attraverso una legge quello che già veniva effettuato in pratica, sulla base di circolari ministeriali (vedi in particolare la circolare n. 52 del 9 agosto 1982).

Esso, peraltro, non preclude che il richiamo antitetanico possa essere effettuato prima che siano trascorsi 10 anni, ad esempio a 12 anni di età, come previsto nel vigente calendario delle vaccinazioni.

Al riguardo è opportuno segnalare che la coorte dei dodicenni sembra una fascia di popolazione molto adatta ad iniziative vaccinali per le seguenti ragioni.

Fino al 2003, i dodicenni venivano chiamati per la vaccinazione epatite B, A questa età i ragazzi frequentano ancora la scuola dell'obbligo ed i vincoli con le famiglie sono generalmente ancora stretti.

L'età di 12 anni è da tempo considerata un'età filtro per il recupero dei soggetti non vaccinati contro il morbillo, come confermato dal Piano per l'eliminazione del morbillo.

Nel programma di immunizzazione contro la varicella degli adolescenti suscettibili all'età di 12 anni si pratica una sola dose di vaccino, mentre a 14 anni ne sono richieste due. Inoltre il ricordo anamnestico di mancata malattia è più preciso.

A prescindere dall'età (12 o 14 anni) almeno per il primo richiamo contro il tetano è conveniente utilizzare, per le motivazioni che verranno esposte, il vaccino combinato tetano-difterite-pertosse per adulti.

I successivi richiami dovrebbero essere effettuati ogni 10 anni.

2.3.2 *Difterite.*

Come riferito in precedenza, in Italia non vi sono da molti anni casi indigeni di difterite. Tuttavia, va ricordato che si tratta di un'infezione aerodiffusibile con un'elevata forza d'infezione, che focolai di infezione e malattia sono tuttora presenti in varie parti del mondo e che il nostro Paese è al centro di un intenso movimento di persone, turisti o migranti, provenienti da Paesi in cui la malattia è ancora presente.

I dati sieroepidemiologici indicano, analogamente a quanto avviene per il tetano, un progressivo aumento dei soggetti parzialmente non protetti o suscettibili. Pertanto per mantenere nel tempo adeguati livelli di anatossina circolante, l'esecuzione di richiami in concomitanza di quelli per il tetano è da raccomandarsi.

2.3.3 *Poliomielite.*

La situazione italiana della poliomielite è per alcuni aspetti assimilabile a quella della difterite; dal giugno 2002 l'Italia nel contesto della Regione Europea dell'OMS, è stata ufficialmente certificata libera da polio (assenza di casi clinici, assenza di circolazione dell'agente causale). Già da alcuni anni risultava negativa la ricerca di poliovirus selvaggi, sia a livello umano sia ambientale: la presenza di poliovirus vaccinali nelle feci di alcuni soggetti risultava generalmente associata alla somministrazione di vaccino e a detta pratica sembrava parimenti riconducibile l'isolamento di ceppi vaccinici dai liquami. Non vi sono stati fino ad ora riscontri indicativi di circolazione interumana di ceppi vaccinici. In detto contesto appare normale che il livello degli anticorpi neutralizzanti della popolazione abbia subito un progressivo decremento. Per quanto concerne la possibilità di importazione di virus selvaggi, essa sussiste. Infatti, anche se il programma OMS di eradicazione globale della polio prosegue positi-

vamente, rimangono ancora alcune aree in cui la poliomielite è endemica, con riaccensioni epidemiche. Le probabilità che virus selvaggi importati da tali aree trovino nel nostro Paese condizioni favorevoli ad una loro circolazione non sembrano al momento elevate. È tuttavia evidente che in tale situazione è necessario mantenere alto il livello di copertura vaccinale al fine sia di proteggere dalla malattia, sia di ostacolare la circolazione di poliovirus (siano essi selvaggi o di derivazione vaccinale). Dal 2002 in Italia viene utilizzato esclusivamente il vaccino antipolio inattivato IPV (decreto ministeriale 18 giugno 2002) è pertanto prevedibile che le nuove coorti immunizzate solamente con IPV saranno fornite di un livello di immunità mucosale assai più basso rispetto a quella dei soggetti che hanno ricevuto almeno 2 dosi di OPV. Si è pertanto pensato che vaccinazioni di richiamo possano consentire alle coorti immunizzate con solo IPV di superare, almeno in parte, tale aspetto negativo. Ad esempio la Francia prevede nell'attuale schedula vaccinale richiami di IPV al 6º, all'11º-13º e al 16º-18º anno. Al momento in Italia è importante assicurare un richiamo opportunamente distanziato dal primo ciclo vaccinale.

A tal fine sembra conveniente spostare la quarta dose di IPV dal 3º anno di vita al 5º anno in concomitanza con il richiamo DTaP.

2.3.4 *Pertosse.*

Si è detto in precedenza che l'elevata copertura vaccinale ha ridotto drasticamente il numero dei casi notificati che, nel 2001, ha raggiunto il minimo storico.

I dati forniti dai sistemi di sorveglianza routinari e speciali indicano anche che l'incidenza maggiore, in accordo con quanto riportato in letteratura, si osserva nella fascia di età 10-14 anni. Il confronto dei dati epidemiologici rilevati in Paesi a bassa ed alta copertura vaccinale ha dimostrato che nelle aree con bassa copertura vaccinale in età pediatrica l'incidenza della pertosse è elevata nei bambini e bassa negli adolescenti ed adulti. Nei Paesi con elevato tasso di copertura vaccinale in età pediatrica, l'incidenza è invece elevata negli adolescenti ed adulti. Tutto questo è chiaramente espressione della diversa pressione immunologica sulla circolazione della *B. pertussis*; infatti in caso di nessuna o bassa copertura vaccinale, esiste la possibilità di frequenti booster naturali e quindi la persistenza dell'immunità, naturalmente acquisita, negli adolescenti ed adulti. In caso di alta copertura vaccinale la possibilità di avere dei booster naturali si riduce notevolmente e quindi si ha una perdita di immunità negli adolescenti/adulti.

Queste osservazioni si inseriscono nel dibattito in corso sulla durata dell'immunità (umorale e cellulare) che si sviluppa sia dopo la malattia sia dopo la vaccinazione.

Va ricordato che la pertosse è una malattia di mucosa e non sistemica; che l'immunità che residua è comunque di breve durata in assenza di booster; che nell'adolescente e nell'adulto che hanno già avuto contatto con il batterio la sintomatologia non è tipica come nel bambino, ma può assumere un decorso subdolo di generica infiammazione tracheo-bronchiale.

Per evitare che nei Paesi in cui si sono raggiunti elevati tassi di copertura vaccinale si vengano a costituire serbatoi di infezione negli adolescenti e negli adulti, che potrebbero sminuire il buon esito della vaccinazione, è stato proposto di sottoporre gli adolescenti e gli adulti a periodica vaccinazione con una dose ridotta di antigeni pertossici.

I risultati dei primi studi sembrano confortanti, ma è necessaria una valutazione su scala più ampia.

Tenuto conto che l'Italia ha tenuto a battesimo i vaccini acellulari e che costituisce un'ottima palestra di studio, sembra raccomandabile l'impiego routinario di un vaccino antipertossico per adulti, combinato con quello utilizzato per i richiami di tetano e difterite.

3. *Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva.*

Per calendario delle vaccinazioni si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni dei bambini fino all'adolescenza. Esso comprende tutti i vaccini candidati ad un uso estensivo.

Il Calendario costituisce una guida utile per il personale sanitario e le famiglie, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative, in condizioni di normalità, le strategie vaccinali e conseguire, in modo omogeneo sul territorio, gli obiettivi delle diverse vaccinazioni.

Per mantenere la sua validità, il calendario deve essere costantemente aggiornato tenendo conto delle conoscenze scientifiche, della situazione epidemiologica delle diverse malattie e della sua evoluzione delle esigenze organizzative e delle nuove preparazioni vaccinali messe a disposizione dall'industria.

Il presente documento intende aggiornare il Calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate promulgato con decreto ministeriale 7 aprile 1999, modificato dal decreto ministeriale 18 giugno 2002 per ciò che concerne la componente antipolio. Il calendario, valido fino ad un prossimo aggiornamento, è riportato nella tabella 5.

Per le vaccinazioni da più tempo in uso e che rappresentano la base della prevenzione vaccinale dell'infanzia, è opportuno rispettare, nel modo più rigoroso possibile, collocazioni temporali precise.

Per quanto riguarda i vaccini, il cui uso estensivo è finora limitato all'esperienza di alcuni Paesi (vedi pneumococco, meningococco e varicella), viene indicata la fascia di età entro cui effettuare la vaccinazione, lasciando ai programmi regionali, o alla scelta del medico, l'inserimento più conveniente nella schedula vaccinale.

In particolare, dovrà essere tenuta presente la compatibilità della somministrazione contemporanea con altri vaccini, e la possibilità o meno, da parte delle famiglie, di accedere più volte ai servizi vaccinali.

Bisogna inoltre tener conto che, nella fase transitoria di introduzione, l'intervento vaccinale può essere richiesto per soggetti di diversa età (da 3 a 24 mesi) e che il numero di dosi da somministrare per ottenere un buon livello di protezione varia in funzione dell'età in cui si inizia il ciclo vaccinale.

Tabella 5: Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva

<table>
<tr><th>Vaccino</th><th>Nascita</th><th>3º mese[1]</th><th>4º mese</th><th>5º mese</th><th>6º mese</th><th>11º mese</th><th>13º mese</th><th>15º mese</th><th>24º mese</th><th>36º mese</th><th>5-6 anni</th><th>11-12 anni</th><th>14-15 anni</th></tr>
<tr><td>DTP</td><td></td><td>DTaP</td><td></td><td>DTaP</td><td></td><td colspan="2">DTaP</td><td></td><td></td><td></td><td>DTaP</td><td colspan="2">Tdap[8]</td></tr>
<tr><td>IPV</td><td></td><td>IPV</td><td></td><td>IPV</td><td></td><td colspan="2">IPV</td><td></td><td></td><td></td><td>IPV</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Epatite B</td><td>HB[2]</td><td>HB</td><td></td><td>HB</td><td></td><td colspan="2">HB</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Hib</td><td></td><td>Hib</td><td></td><td>Hib</td><td></td><td colspan="2">Hib</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MPR</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">MPR1[4]</td><td></td><td></td><td colspan="3">MPR2[4]</td></tr>
<tr><td>PCV</td><td></td><td colspan="9">PCV[3]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Men C</td><td></td><td colspan="8">Men C[6]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Varicella</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="3">Varicella[7 a]</td><td></td><td></td><td colspan="2">Varicella[7 b]</td></tr>
</table>

Per le vaccinazioni con barre tratteggiate vedere testo e note specifiche sotto riportate.

Legenda:

DTPaP: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare;

IPV: vaccino antipolio inattivato;

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b;

PCV: vaccino pneumococcico coniugato eptavalente;

Men C: vaccino meningococcico C coniugato;

HB: vaccino antiepatite B;

Tdap: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare per adulti.

Note alla tabella 5.

1. Per terzo mese di vita si intende il periodo che intercorre dal compimento del sessantunesimo giorno di vita fino al novantesimo giorno di vita, ovvero dal compimento della ottava settimana di vita fino alla dodicesima settimana di vita.

2. Nei nati da madre HBsAg positiva si somministrano contemporaneamente, entro 12-24 ore dalla nascita ed in siti separati, la prima dose di vaccino (HB) e una dose di immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG). Il ciclo va completato da una seconda dose a quattro settimane dalla prima, da una terza dose dopo il compimento dell'ottava settimana (può coincidere con la prima somministrazione del ciclo normale) e da una quarta dose all'undicesimo mese (può coincidere con la terza dose del ciclo normale).

3. Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali.

4. È possibile la co-somministrazione al tredicesimo mese della prima dose del vaccino MPR e della terza dose dei vaccini DTaP, IPV, HB e Hib.

5. MPR2: seconda dose ovvero dose di recupero (Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita - G.U. s.g. n. 297 — suppl. ord. n. 195 del 23 dicembre 2003).

6. Vaccino meningococcico C coniugato: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali.

7a.Varicella: limitatamente alle Regioni con programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture superiori all'80%.

7b.Varicella: programmi di ricerca attiva e vaccinazione degli adolescenti con anamnesi negativa per varicella.

4. *Percorso verso il superamento dell'obbligo.*

In Italia esistono da molti anni norme che impongono l'obbligo per quattro vaccinazioni: ciò ha consentito successi vaccinali importantissimi, forse non raggiungibili, negli stessi periodi storici, con altre forme di offerta, nei confronti di difterite, tetano, poliomielite ed epatite B. Proprio questi successi, che nel caso di difterite e poliomielite si sono tradotti, rispettivamente, nell'eliminazione e nell'eradicazione delle malattie bersaglio, rendono oggi stridente il contrasto tra i risultati conseguiti con le vaccinazioni dell'obbligo e con quelle raccomandate.

In effetti già il precedente Piano Nazionale Vaccini aveva gettato le basi per iniziare il percorso culturale e di sensibilizzazione sociale per il superamento di questa differenza, mediante inviti ad una offerta attiva uguale per i due gruppi di vaccini, ugualmente considerabili in termini di sicurezza ed efficacia; a fronte dei discreti risultati ottenuti, per le vaccinazioni raccomandate permane un duplice regime che alimenta anche movimenti antivaccinali, in polemica verso l'imposizione di Stato.

Di fatto, da una parte rimangono necessarie strategie di sanità pubblica, che richiedono verifiche sistematiche dello stato di protezione della popolazione, dall'altra sarebbe preferibile, per ogni attività di prevenzione, l'impegno per l'informazione e la persuasione, piuttosto che l'imposizione legale. D'altra parte è fin troppo facile prevedere che l'abolizione «*ope legis*» immediata dell'obbligo vaccinale porterebbe danni molto gravi al sistema vaccinale italiano, ancora oggi non preparato in modo uniforme a questo radicale cambiamento.

Solo attraverso un iter culturale, socialmente condiviso, si potrà gradualmente pervenire all'abolizione dell'obbligo vaccinale; sarà pertanto necessario definire un percorso strategico ed un programma che raggiunga lo scopo e mantenga gli obiettivi prefissi di Sanità pubblica senza conseguenze negative per il Paese.

L'attuazione di questo Piano rappresenterà il «banco di prova» della capacità di implementare e mantenere le coperture vaccinali secondo quanto indicato dagli obiettivi nazionali e regionali e, al tempo stesso, il «mattone» preliminare per avviare un percorso per l'abolizione dell'obbligo.

Tra gli indicatori e gli obiettivi contenuti nel presente Piano, e certamente includibili in un programma per l'abolizione dell'obbligo in favore dell'offerta attiva, vi sono:

un sistema informativo efficace, che abbia come base anagrafi vaccinali bene organizzate (si veda appendice 6);

un'adeguata copertura vaccinale;

un sistema di sorveglianza delle malattie trasmissibili sensibile e specifico, in grado di integrarsi con i flussi informativi aziendali/regionali;

un buon sistema di monitoraggio degli eventi avversi a vaccino, in grado di assicurare anche il follow up dei casi.

Nelle Regioni in cui questi obiettivi sono raggiunti, si può iniziare un percorso per una futura sperimentazione della sospensione dell'obbligo vaccinale.

5. *Vaccinazione degli adulti e dei lavoratori.*

La prevenzione vaccinale negli adulti non è generalmente suscettibile di indicazioni precise per fascia d'età, come per i bambini, ma sia il/i vaccino/i da usare, sia la successione temporale delle dosi vanno stabilite individualmente in rapporto all'obiettivo per cui la vaccinazione è richiesta.

Rimandando per i dettagli a documenti specifici, già editi o in corso di preparazione, si possono così riassumere le situazioni in cui è indicata la vaccinazione:

lavoratori: la materia è regolata dal decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626 e successive modifiche ed integrazioni, che indicano le misure di profilassi, anche immunitaria, che il datore di lavoro deve offrire in rapporto al tipo di attività lavorativa. Si ricorda al riguardo l'importanza della vaccinazione epatite B degli operatori sanitari.

soggetti che si recano all'estero, per turismo o per lavoro. I servizi appositi dei dipartimenti di prevenzione delle AUSL o il medico di famiglia provvedono a fornire le indicazioni utili, in rapporto all'area geografica, al tempo di soggiorno previsto, all'anamnesi vaccinale e all'età del soggetto e ad effettuare le vaccinazioni richieste. Si ricorda al riguardo l'importanza della vaccinazione epatite A in rapporto ai cambiamenti della copertura vaccinale naturale.

Soggetti di età superiore a 64 anni o affetti da patologie croniche che li espongono a rischi in caso di influenza o infezione pneumococcica. L'argomento è stato trattato nei capitoli specifici del presente Piano.

Contatti di ammalati contagiosi o soggetti coinvolti, come contatti in focolai epidemici. Le U.O. di igiene pubblica dei dipartimenti di prevenzione delle AUSL provvedono a fornire le indicazioni del caso comprese le vaccinazioni che può essere utile eseguire.

Soggetti che devono eseguire vaccinazioni di richiamo: si rimanda al capitolo specifico del Piano (2.3).

PARTE SECONDA

1. *Monitoraggio degli eventi avversi a vaccinazione.*

Definizione.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per evento avverso alla vaccinazione si intende qualsiasi situazione peggiorativa dello stato di salute di un individuo cui è stato somministrato un vaccino in un passato recente.

Tale definizione comprende eventi coincidenti non causati dalla somministrazione di vaccini e non correttamente collegati a questi. Infatti un evento avverso può avere una correlazione causa effetto con la vaccinazione oppure un semplice rapporto cronologico. Tali eventi possono essere lievi e comuni o non comuni e gravi; locali oppure generali.

La normativa italiana [1]), che ricomprende le reazioni avverse a vaccino nella più generica categoria delle reazioni avverse a farmaci, riporta le seguenti definizioni:

Reazione avversa: risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche.

Reazione avversa grave: qualsiasi reazione che provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Reazione avversa inattesa: reazione avversa la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

---

[1]) Decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95 «Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali» (*Gazzetta Ufficiale* s.g. n. 101 del 3 maggio 2003.

Funzioni del sistema di sorveglianza:

Il sistema di sorveglianza serve per:

consentire le cure al singolo caso;

accertare se un dato evento possa essere attribuibile a un reale rapporto di causa-effetto con un vaccino oppure ad un semplice rapporto temporale;

aggiornare le informazioni disponibili sulla sicurezza e la reattogenicità dei vaccini, sui rischi/benefici e sulle controindicazioni, nel quadro di una post-marketing-surveillance;

modificare eventualmente i criteri di utilizzo dei vaccini;

fornire alla popolazione un'informazione corretta sulla frequenza e sulla gravità degli effetti indesiderati dovuti alle vaccinazioni.

Articolazioni della sorveglianza [1].

L'obbligo della segnalazione compete a ciascun sanitario (medico vaccinatore, pediatra di libera scelta, medico di medicina generale, medico del pronto soccorso, medico ospedaliero) a cui giunga all'osservazione una sospetta reazione a vaccino.

La sorveglianza degli eventi avversi a vaccino si articola in diverse fasi operative:

1. individuazione;

2. trasmissione della notifica al responsabile per la farmacovigilanza;

3. notifica al servizio vaccinale;

4. eventuale recupero di dati mancanti da parte del servizio vaccinale;

5. accertamento: inquadramento diagnostico, valutazione della correlazione causale o meno con la vaccinazione oppure se in relazione alle modalità di conservazione/somministrazione del vaccino;

6. valutazione del rapporto dell'evento all'atto vaccinale: attribuibile, probabile, possibile, non attribuibile;

7. trasmissione della notifica al Ministero della salute.

Flusso del sistema di sorveglianza.

Fino al 2003, la sorveglianza dei sospetti eventi avversi a vaccino si basava su due diversi flussi informativi, paralleli ma non alternativi, facenti capo rispettivamente alla Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici (Legge 27 dicembre 1987, n. 531, decreto legislativo 18 febbraio 1997 n. 44 e successive modifiche ed integrazioni, decreto legislativo 8 aprile 2003, n. 95) ed alla Direzione generale della prevenzione sanitaria (L.C. n. 400.2/26V/1961 del 23 marzo 1995). L'esistenza di un doppio flusso di segnalazione era stata più volte indicata come una criticità del sistema, in quanto fonde di possibili problemi organizzativi a livello locale (duplicati di segnalazione dello stesso evento così come omissione di segnalazioni). Per ovviare a questi problemi ed ottenere nel contempo un sistema di sorveglianza che tenesse nel debito conto le peculiarità delle attività vaccinali, è stato deciso, nell'ambito del processo di revisione ed aggiornamento del modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci (ADR) di cui al decreto legislativo n. 44/1997, di unificare il flusso informativo prevedendo nel nuovo modello alcune voci specificamente dedicate ai vaccini. Il nuovo modello di segnalazione di sospetta ADR è stato reso operativo con il decreto ministeriale 12 dicembre 2003 «Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini», che indica anche le modalità per l'inserimento delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza.

L'inserimento diretto in rete, a cura del responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria (Azienda unità sanitaria locale, ospedale, IRCCS, regione, ecc.) delle informazioni relative ai sospetti eventi avversi favorisce notevolmente non solo l'operatività a livello locale, regionale e centrale, ma anche l'immediatezza e la rapidità della consultazione della base dati. Questo è particolarmente importante nel caso di sospette reazioni gravi, che potrebbero richiedere l'immediata attuazione di provvedimenti cautelativi. Inoltre il sistema consente la produzione di report, per il ritorno periodico dell'informazione ai segnalatori, elemento essenziale per la loro motivazione alla corretta e tempestiva segnalazione. Nelle appendici n. 9 e n. 10 sono riportate la nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini ed il flusso di farmacosorveglianza.

[1] decreto ministeriale 12 dicembre 2003. «Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini». (*Gazzetta Ufficiale* n. 36 del 13 febbraio 2004).

Criteri di raccolta e di utilizzo a livello locale.

A livello locale è necessario operare interventi di sensibilizzazione di tutti i soggetti tenuti alla segnalazione delle reazioni avverse attraverso:

1. la definizione di un protocollo operativo che preveda la definizione di caso, la valutazione dei criteri temporali, i flussi di notifica, i criteri di analisi e di approfondimento dell'evento;

2. la diffusione periodica dei dati.

A livello locale, in presenza di una buona organizzazione e di una buona integrazione tra i servizi è possibile ipotizzare tra l'altro modalità di sorveglianza attiva finalizzate a:

1. l'accertamento dell'incidenza reale nella popolazione di vaccinati;

2. il follow up dei casi con reazione avversa grave.

Accertamento dell'incidenza reale nella popolazione di vaccinati.

L'accertamento della reale incidenza può essere effettuato attraverso una serie di interventi che prevedano, anche a cadenze prestabilite e su campioni di popolazione, l'identificazione dei casi sulla base di: contatti telefonici, inchieste domiciliari, record linkage degli archivi disponibili (esempio archivio vaccinati ed archivio SDO).

In letteratura sono riportate esperienze di record linkage per l'identificazione delle reazioni avverse a vaccino, confrontando i dati archiviati nelle anagrafi vaccinali con gli archivi informatizzati delle dimissioni ospedaliere, sulla base di una serie di «chiavi» comuni tra i due archivi (cognome, nome, sesso, data di nascita, comune di nascita, codice del comune di nascita, comune di residenza, codice del comune di residenza). Questo tipo di approccio viene oggi reso praticabile anche nel nostro Paese dalla disponibilità di archivi informatizzati di dimissione ospedaliera.

Le potenzialità del sistema sono condizionate non solo dalla presenza di anagrafi vaccinali informatizzate ma anche dalla qualità dei dati ospedalieri, peraltro spesso carente.

Follow up dei casi con reazione avversa grave.

Il follow up dei casi è utile per accertare gli esiti a lungo termine delle reazioni avverse gravi e può essere condotto sulla base di contatti telefonici periodici, o visite domiciliari, oppure attraverso operazioni di record-linkage, come riportato nel paragrafo precedente.

La delicatezza della problematica degli eventi avversi a vaccino, ed in particolar modo degli eventi «gravi» e della loro effettiva correlazione con la somministrazione di vaccini, sottolinea la necessità di conoscenze scientifiche solide ed aggiornate.

Per tale motivo, presso la Direzione generale della Prevenzione, è stato costituito un Gruppo di esperti per la valutazione, sul piano scientifico e con modalità indipendenti, dell'effettiva correlazione, causale e non meramente temporale, di singoli casi sospetti di eventi avversi gravi successivi alla somministrazione di vaccinazioni.

L'attività di tale Gruppo non intende interferire con quanto previsto, a livello normativo, in materia di farmacovigilanza né con l'attività delle Commissioni Mediche Ospedaliere cui la legge 25 febbraio 1992, n. 210, affida il giudizio sul nesso di causalità tra complicanza permanente e vaccinazione, ma piuttosto fornire un ulteriore supporto di elevato profilo scientifico, anche ai fini di una appropriata informazione della popolazione circa i reali rischi associati alla pratica vaccinale.

Registrazione degli indennizzi da danni da vaccinazione.

Il servizio vaccinale dovrebbe tenere la registrazione anche dei soggetti che hanno richiesto un indennizzo per complicanze di tipo irreversibile a causa delle vaccinazioni, ai sensi della legge 25 febbraio 1992, n. 210, e successive modificazioni.

2. *L'indennizzo per gli eventi avversi causati dalle vaccinazioni.*

I vaccini sono forse tra i prodotti farmaceutici più sicuri e controllati sia prima della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (trial clinici), che dopo (sorveglianza post-marketing, sorveglianza obbligatoria delle reazioni avverse a farmaci).

Tuttavia, come per altri farmaci, è possibile che in seguito alla loro somministrazione possano manifestarsi eventi avversi correlati ad essi con rapporto causa-effetto, cui possono seguire complicanze di tipo permanente.

È un segno di civiltà garantire la possibilità, per le persone che fossero state danneggiate in maniera permanente per effetto di una vaccinazione, di avere un indennizzo equo e commisurato alla gravità del danno subito.

Già prima che alcune sentenze della Corte costituzionale all'inizio degli anni '90 richiamassero l'attenzione sulla necessità di prevedere una equa indennità per il caso di danno derivante da vaccinazione imposta obbligatoriamente per legge, era cominciato l'iter che avrebbe portato, il 25 febbraio 1992, all'emanazione della legge n. 210 «Indennizzo in favore di soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie [1], trasfusioni e somministrazione di emoderivati».

L'avere incluso, in un disegno di legge che era nato considerando esclusivamente i danneggiati da vaccinazioni (in particolare l'antivaiolosa e la antipoliomielitica orale), anche i danni conseguenti a trasfusione ed emoderivati, in un periodo in cui veniva sentita massimamente l'urgenza di fornire risposte ad altrettanto legittime istanze, ha fatto sì che l'attuazione della legge n. 210/1992 venisse gravata, a fronte delle poche centinaia di richieste di indennizzo di danneggiati da vaccinazioni, dalla necessità di istruire le pratiche per decine di migliaia di richieste di danneggiati a seguito di trasfusioni, con conseguenti ritardi nella definizione delle pratiche stesse e nella corresponsione degli indennizzi.

Il passaggio alle regioni ed alle province autonome delle incombenze relative alla istruttoria delle pratiche, con intervento del Ministero della salute quale atto finale per l'erogazione dell'indennizzo, ha risolto solo in parte la situazione.

Anche le somme previste dalla legge n. 210/1992 per l'indennizzo sono state oggetto di critiche, in quanto ritenute troppo esigue e non commisurate all'entità dei danni subiti.

Ciò ha contribuito a spingere alcuni dei soggetti danneggiati da vaccino (e da emotrasfusioni) a perseguire la strada della richiesta del risarcimento in sede civile, ai sensi dell'art. 2043 del codice civile stabilisce che «*qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno*». Il codice civile prevede infatti che il risarcimento è una fattispecie prevista nel caso in cui l'eventuale danno sia attribuibile a comportamento colposo per imperizia, imprudenza e negligenza, ovvero a comportamento doloso, da parte di chi ha praticato un determinato intervento.

Queste richieste di risarcimento, così come quelle per una eventuale transazione, non appaiono però giustificate alla luce di altri articoli del codice civile, la cui disanima è stata alla base delle sopraccitate sentenze della Corte costituzionale.

L'art. 2050 del codice civile recita che «*chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di un attività pericolosa per sua natura o per la natura dei mezzi adoperati* (quale per estrema *ratio* potrebbe essere considerata l'attività vaccinale) *è tenuto al risarcimento se non prova di aver adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno*».

Nel caso di danni conseguenti a vaccinazione, va ricordato che i vaccini vengono studiati, prodotti, controllati ed autorizzati nel rispetto di standard indicati da organismi internazionali, quali OMS ed EMEA. Inoltre, prima della immissione in commercio, su ogni lotto di vaccino prodotto viene effettuato il controllo di Stato.

La pratica vaccinale è affidata a personale sanitario qualificato sulla cui attività le regioni e le province autonome effettuano vigilanza e controllo.

Invece, nell'art. 2045 si afferma che «*qualora chi ha compiuto il fatto dannoso* (ad esempio una vaccinazione da cui siano derivati danni), *vi sia stato costretto dalla necessità di salvare sé o altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona* (per esempio complicanze invalidanti o decesso a seguito di una malattia prevenibile con vaccino) *e il pericolo non è stato da lui volontariamente causato né era altrimenti evitabile, al danneggiato è dovuta una indennità*». Su questo presupposto è effettivamente basata la legge 25 febbraio 1992, n. 210.

Occorrerebbe quindi, per rispondere a legittime ed incontestabili richieste da parte di persone danneggiate per effetto di vaccinazioni, obbligatorie o raccomandate, procedere ad una ulteriore rivalutazione [2] delle indennità previste dalla legge n. 210/1992, oltre a garantire l'effettiva erogazione di tutti i benefici che il nostro ordinamento riconosce alle persone con disabilità.

[1] per legge o per ordinanza di una autorità sanitaria italiana (art. 1, comma 1) o vaccinazioni pur non obbligatorie necessarie per motivi di lavoro, o per incarico d'ufficio, o per accedere ad uno Stato estero, raccomandate per motivi occupazionali (art. 1, comma 4);

[2] dopo quella attuale con la legge 25 luglio 1997, n. 238.

Appendice 1

LA QUESTIONE DEI CONSERVANTI A BASE DI MERCURIO NEI VACCINI

I vaccini possono contenere, oltre all'antigene immunizzante, sostanze aggiunte allo scopo di ottenere una migliore risposta immunitaria (adiuvanti) e, quindi, una migliore protezione nei confronti della malattia bersaglio, nonché sostanze aggiunte allo scopo di migliorarne la stabilità e la conservabilità (eccipienti, stabilizzanti e conservanti).

Gli stampati illustrativi dei vaccini, approvati e periodicamente aggiornati dal Ministero della salute, elencano tutte le sostanze contenute nella preparazione vaccinale.

Uno dei conservanti maggiormente usato nella preparazione dei vaccini è il thimerosal, conosciuto anche come tiomersale o come mercuriotiolato.

Il tiomersale contiene, in peso, poco meno del 50% di mercurio e viene trasformato nell'organismo in tiosalicilato ed etilmercurio,

Il tiomersale è un conservante usato nell'industria farmaceutica fin dagli anni 30 del XX secolo e veniva aggiunto ai vaccini e ad altri preparati biologici, tanto nelle varie fasi di produzione che ai prodotti finiti, per proteggerli dalla contaminazione da parte di batteri ed altri microrganismi.

I vaccini che contenevano tiomersale, soprattutto se in confezioni pluridose erano i vaccini:

antitetanico (T) antidiftotetanico (DT o Td), antidiftotetanopertossico (DTP), antipertossico, antiHaemophilus influenzae b (Hib), antiepatite A, antiepatite B, antinfluenzale, mentre non contenevano tiomersale i vaccini antipoliomielitico (sia orale che iniettabile). antimorbillo, antiparotite, antirosol antirosolia antivaricella, antimeningococcico, antipneumococcico, antitifico (sia orale che iniettabile). Alcuni dei vaccini sopracitati, ed in particolare il DT, il DTP, il T e, più recentemente l'epatite B, sono stati usati con sicurezza per decenni ed hanno contribuito a salvare decine di milioni di vite umane.

Solitamente nei vaccini il tiomersale era presente in quantitativi variabili da 0,025 mg a 0,05 mg per dose, equivalenti rispettivamente a circa 0,0125 e 0,025 mg di mercurio, corrispondenti a quantitativi di mercurio estremamente piccoli, non in grado di determinare effetti dannosi neanche negli organismi più delicati e sensibili (donne in gravidanze, neonati) all'azione tossica di questo elemento.

Il mercurio è un elemento presente nell'ambiente, negli alimenti (soprattutto di origine ittica), in alcuni prodotti di uso domestico o di uso tecnico ed industriale; sotto forma di metilmercurio, può avere, se assunto dall'organismo in grandi quantità, gravi effetti tossici particolarmente a carico del rene e del sistema nervoso centrale e periferico.

Se assunto da una donna in gravidanza, può provocare lesioni a carico del prodotto del concepimento, con possibili anomalie dello sviluppo e ritardo mentale.

Non sono mai stati dimostrati, sia negli adulti che nei bambini, effetti tossici né di tipo immediato, né di tipo tardivo, a seguito dell'esposizione ai quantitativi di mercurio contenuti nei vaccini.

Le valutazioni di rischio effettuate per ciò che concerne gli effetti legati all'assunzione di mercurio attraverso aria, acqua, e soprattutto alcuni alimenti, o in seguito ad alcune esposizioni di tipo professionale sono state effettuate valutando il profilo di tossicità del metilmercurio e, di conseguenza, non sono direttamente applicabili alla somministrazione di vaccini contenenti tiomersale. Nuovi dati, peraltro, indicano che l'etilmercurio nei bambini piccoli viene escreto molto più rapidamente e perciò ha una farmacocinetica sostanzialmente diversa da quella del metilmercurio: i nuovi dati suggeriscono che l'etilmercurio possa essere molto meno tossico che il metilmercurio, e pertanto, è necessaria cautela nell'assimilare il profilo di tossicità di quest'ultimo all'etilmercurio. I dati oggi disponibili circa il quantitativo massimo di mercurio che può essere assunto quotidianamente, per lunghi periodi di tempo, senza rischi per la salute sono discordanti. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per evitare conseguenze dannose in seguito ad esposizioni di lunga durata, l'assunzione di mercurio (sia sotto forma di metil che di etilmercurio) non dovrebbe superare 0,03 mg per Kg di peso corporeo (PTW1 - assunzione tollerabile settimanale cronica).

Secondo l'EPA (Agenzia protezione ambientale degli Stati Uniti d'America) il quantitativo da non superare è di 0,1 mcg/Kg/giorno, mentre per la FDA (Amministrazione farmaci ed alimenti degli Stati Uniti d'America) esso è di 0,4 mcg/Kg/giorno.

Per esposizioni di breve durata, la dose di riferimento da non superare è stata invece fissata in 0,5 mg per Kg di peso corporeo (per una persona del peso di 60 Kg, ciò equivale a 30 mg di mercurio). Al di sopra di tali quantitativi, potrebbero comparire effetti acuti a carico del sistema nervoso centrale (parestesie, cioè alterazioni della sensibilità), a carico dei reni o dei polmoni (in caso di inalazione di vapori contenenti mercurio).

Poiché nel corso dello sviluppo pre-natale e neonatale il sistema nervoso centrale è più suscettibile agli effetti tossici del mercurio, la dose di riferimento, cioè il quantitativo di mercurio da non superare in un'assunzione a breve termine, è stata fissata in 0,1 mg per Kg di peso corporeo [1)].

Questo valore porta ad un'esposizione massima ammissibile, in un neonato di circa 5 Kg di peso, di 0,5 mg di mercurio.

Quindi, anche in caso di somministrazione simultanea di più vaccini contenenti tiomersale, il limite di sicurezza per esposizioni «una tantum» non veniva superato.

Nel caso di neonati, poi, era molto improbabile l'esposizione ad altre fonti importanti di mercurio, quali gli alimenti a base di pesce o le occlusioni dentali in amalgama, che potevano portare a superare il margine di sicurezza.

Il tiomersale contiene, come già detto, etilmercurio, che può causare, in alcuni soggetti, sensibilizzazione, anche nei confronti di altri composti contenenti mercurio (ad esempio il mercurocromo, usato per la disinfezione delle ferite), con conseguenti reazioni allergiche. per lo più sotto forma di dermatiti da contatto, in seguito all'esposizione a prodotti contenenti mercurio.

L'ipersensibilità ai tiomersale costituisce una controindicazione alla somministrazione di vaccini che lo contengono, anche se la positività alle prove di sensibilità cutanea al tiomersale non comporta necessariamente l'insorgenza di reazioni allergiche a seguito di esposizione a tale sostanza.

La sensibilizzazione, che non è comunque possibile prevedere sulla base dell'anamnesi individuale, anche in presenza di una generica familiarità per allergie, rappresenta senz'altro un effetto indesiderabile da valutare però, anche in relazione alla sua scarsa frequenza ed alla luce dei vantaggi offerti dalle vaccinazioni, senza le quali molti bambini, tanto nei Paesi in via di sviluppo che in quelli industrializzati, correrebbero il rischio di andare incontro a gravi complicazioni, ed anche alla morte, in conseguenza di malattie infettive prevenibili.

Indagini retrospettive, finalizzate a mettere in evidenza un maggiore rischio di malattie renali o neurologiche in bambini vaccinati, non hanno messo in evidenza alcun elemento a sostegno dell'ipotesi di danni causati dal tiomersale presente nei vaccini.

Tuttavia, l'esigenza di disporre di vaccini che siano sempre più tollerabili e bene accetti dalla popolazione, riducendo anche i limitati rischi derivanti da fenomeni di sensibilizzazione, ha suggerito l'opportunità di arrivare ad una graduale rimozione del tiomersale dai vaccini, a cominciare da quelli in confezione monodose.

Dopo indagini avviate dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America per riconsiderare i rischi derivanti dal mercurio in alimenti e farmaci, anche in assenza di prove di effetti nocivi nei bambini in conseguenza dell'esposizione ai quantitativi di mercurio presenti nei vaccini, l'Accademia americana di pediatria (AAP), il Servizio sanitario pubblico degli (PHS) e l'Associazione dei medici di famiglia (AAFP) statunitensi hanno sottoscritto, nel 1999, una dichiarazione congiunta (Joint Statement del 9 luglio 1999) in cui si suggeriva, per motivi puramente cautelativi in considerazione di un rischio teorico, di rimuovere, appena possibile e senza conseguenze per la prosecuzione dei programmi di vaccinazione, il tiomersale dai vaccini per l'infanzia.

Dopo il *Joint Statement* del 1999, il Comitato consultivo sulla pratica vaccinale (Advisory Committee on Immunization Practice - ACIP) degli Stati Uniti d'America ha emanato raccomandazioni sull'impiego di vaccini contenenti tiomersale, in cui è stato ribadito che anche i vaccini che contenessero ancora tale sostanza erano perfettamente accettabili per l'avvio ed il completamento del ciclo delle vaccinazioni allora di routine (DTP, antipolio, antiepatite B, antiHaemophilus), in quanto i rischi connessi alla mancata vaccinazione erano da considerare, sia su un piano individuale che su quello collettivo, di gran lunga superiori a quelli, peraltro considerati ipotetici, legati all'introduzione di piccole quantità di derivati del mercurio.

Nelle raccomandazioni ACIP del 1999 e degli anni successivi veniva altresì sottolineata l'opportunità, nei caso di vaccinazione antiepatite B di neonati nati da madri HBsAG positiva, di preferire vaccini privi di tiomersale, ribadendo però la necessità, in caso di loro mancanza, di vaccinare comunque, in considerazione del rischio, di gran lunga maggiore per il neonato, di andare incontro all'infezione ed alla sua cronicizzazione.

Dopo la prima valutazione effettuata nel 1996 ad opera del *Committe for Veterinary Medicinal Products* (CVMP), l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (European Medicines Evaluation Agency - EMEA), ha incaricato il suo comitato scientifico CPMP *(Committee for Proprietary Medicinal Products)* di effettuare una revisione dei medicinali contenenti tiomersale, per verificare le possibilità di esposizione a livelli cumulativi di etilmercurio eccedenti i limiti di sicurezza basati sulle indicazioni dell'OMS per il metilmercurio.

Dopo tale revisione sono state concordate raccomandazioni per promuovere, a scopo prudenziale e nonostante l'assenza di prove scientifiche di danni causati dai quantitativi di mercurio presenti nei vaccini, l'uso di vaccini privi di tiomersale ed altri mercuriali in neonati e bambini, particolarmente qualora fosse possibile utilizzare vaccini confezionati in monodose *(EMEA Public Statement on Thiomersal Containing Medicinal Products,* Londra, 8 luglio 1999, Ref EMEA/20962/99).

La raccomandazione era in linea con l'obiettivo di ridurre quanto più possibile l'esposizione ambientale al mercurio (qualunque fosse la sua fonte), avendo in mente quindi un approccio globale al problema. La valutazione del rischio inoltre, era stata effettuata su dati relativi al metilmercurio, dando in un certo senso per scontato che il profilo di tossicità dei due composti fosse simile.

In una successiva dichiarazione del giugno 2000 *(EMEA Position Statement,* Londra, 29 giugno 2000 Ref EMEA/CPMP/1578/00 *«Recent developments concerning thiomersal in vaccines»* cfr. www.who.int/vaccines/; http://www.eudravigilance.org) veniva ancora sottolineato come la vaccinazione con i vaccini esistenti, inclusi quelli contenenti tiomersale, continuasse ad offrire benefici alla popolazione generale ed ai bambini che superano di gran lunga i rischi, peraltro ipotetici, conseguenti all'esposizione ai quantitativi di mercurio presenti nei vaccini. Tali posizioni non sono state modificate nel corso del tempo.

Il 12 luglio 2000, su richiesta di parere dell'allora Dipartimento della prevenzione del Ministero della sanità circa l'opportunità, in considerazione della presenza di tiomersale in alcune preparazioni vaccinali in commercio in Italia, di apportare cambiamenti alla strategia vaccinale nazionale e modificare il calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva, il Consiglio superiore di sanità (CSS) ribadiva che le vaccinazioni rappresentano uno strumento insostituibile per la prevenzione delle più importanti malattie infettive ed esprimeva il parere che l'immunizzazione con i vaccini attualmente disponibili, «compresi quelli contenenti thimerosal, offre documentati benefici ai bambini ed alla popolazione generale, e non autorizza motivi di allarme per eventuali rischi alla salute».

In risposta alle raccomandazioni formulate dall'EMEA e fatte proprie anche dal CSS circa la progressiva eliminazione dei conservanti a mercuriali nei vaccini, il Ministero della salute emanava il decreto 18 giugno 2000 «Adeguamento degli stampati di specialità medicinali contenenti mertiolato o altri composti come conservanti o come residui del processo di fabbricazione e modifica di composizione dei prodotti monodose» che disponeva, quale misura di carattere strettamente precauzionale, l'eliminazione entro sei anni del tiomersale, e di altri conservanti, da vaccini monodose. In un secondo tempo, con decreto 13 novembre 2001 (*Gazzetta Ufficiale* n. 66 del 19 marzo 2002), il Ministero della salute, dopo avere preso atto della programmazione del processo di eliminazione dei conservanti mercuriali e dei pareri della Commissione unica del farmaco - CUF, disponeva il ritiro dal commercio delle confezioni monodose di vaccini contenenti tali conservanti entro il 30 giugno 2003.

Un successivo parere del Consiglio superiore di sanità (17 giugno - 15 luglio 2003) riteneva opportuno attenersi alle considerazioni contenute nel già citato Position Statement EMEA/CPMP/1578/00

[1)] .(valutazioni effettuate nel 1996 dal Committee for Veterinary Medicinal Products-CVMP dell'EMEA, riguardo i possibili rischi per i consumatori in seguito ad uso di farmaci contenenti mercurio nella produzione zootecnica).

del 29 giugno 2000 per ciò che concerne, in particolare, la presenza di conservanti a base di mercurio sotto forma di tracce residuali del processo di produzione.

Pertanto, al momento attuale, in Italia non sono più in commercio vaccini per l'infanzia contenenti come conservante il tiomersale, ma è ammessa la commercializzazione di vaccini in cui tale sostanza sia presente come residuo del processo di lavorazione (essenziale per assicurare, in assenza di mezzi chimici o fisici alternativi, la sterilità del processo) in quanto questa non pregiudica in alcun modo la sicurezza del prodotto, sicurezza del resto non pregiudicata neanche dalla presenza del conservante.

I vaccini che ancora contengono tiomersale come residuo, riportano questa condizione nel foglietto illustrativo (Riassunto delle caratteristiche del prodotto — RCP), in considerazione del possibile rischio di sensibilizzazione e reazioni allergiche.

Si ritiene opportuno riportare alcune delle conclusioni del CPMP contenute nel più recente documento EMEA sulla questione del tiomersale nei vaccini per uso umano [1]:

la vaccinazione con vaccini contenenti tiomersale continua ad offrire rilevanti benefici alla popolazione generale, compresi i bambini piccoli; i benefici della vaccinazione sopravanzano di gran lunga i rischi, se pure esistenti, dell'esposizione a vaccini contenenti tiomersale;

il CPMP riconosce che, durante alcuni processi di produzione, l'uso di composti di mercurio organico e necessario e, in tali casi, livelli residuali possono essere presenti nel prodotto finale;

in linea con l'obiettivo globale di riduzione dell'esposizione al mercurio, lo sviluppo di vaccini senza tiomersale o con il minor possibile quantitativo di tiomersale o altri composti mercuriali deve continuare ad essere promosso;

quando sia richiesto un conservante per preparazioni multidosi, l'uso del tiomersale può essere preso in considerazione;

la presenza di tiornersale (e di altri conservanti) nella composizione dei vaccini va indicata nell'etichetta e un avvertimento riguardante il rischio di sensibilizzazione in relazione a questo o ad altri conservanti va incluso nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo.

APPENDICE 2

SCHEMA DEI RECUPERI (CATCH UP) VACCINALI DEL CALENDARIO DELL'ETÀ EVOLUTIVA PER I SOGGETTI RITARDATARI, INADEMPIENTI PARZIALI O TOTALI NELLA SOMMINISTRAZIONE DELLE DOSI PREVISTE

Definizioni.

Ritardatario: soggetto che ha iniziato in ritardo il ciclo primario di vaccinazione (NB. La causa più frequente è dovuta al ritardo di comunicazione delle nuove nascite da parte dell'anagrafe sanitaria comunale dell'AUSL di competenza, con conseguente convocazione alla 1ª seduta vaccinale non secondo i tempi previsti).

Inadempiente parziale: soggetto che ha iniziato il ciclo primario di vaccinazione ma non lo ha completato nei tempi previsti dal calendario.

Inadempiente totale: soggetto che non ha mai iniziato il ciclo primario di vaccinazione.

Metodologia di identificazione delle categorie di cui sopra.

Il sistema oggi ritenuto più efficace a tale scopo consiste nell'individuazione di tali soggetti tramite verifiche periodiche dell'adesione, attraverso l'anagrafe vaccinale dell'AUSL, secondo la seguente tempistica:

Entro il 6º mese (2 dosi esavalente + PCV + MenC questi ultimi per i soggetti a rischio o compresi nei programmi regionali);

Entro il 24º mese (3ª dose esavalente + MPR1 + MEn C + PCV - questi ultimi per i soggetti a rischio o compresi nei programmi regionali);

Entro il 3º anno (IPV per coloro che hanno iniziato le vaccinazioni prima del 2005);

Entro il 6º anno (DTaP + MPR2 e IPV per coloro che hanno iniziato le vaccinazioni dal 2005);

Entro il 14º anno (Tdpa + MPR recupero + Varicella per adolescenti anamnesticamente negativi).

[1] Emea Public Statement on Thiomersal in vaccines for Human Use — Recent Evidence Supports Safety of Thiomersal Contaning Vaccines. EMEA/CPMP/VEG/1194 /OA/Adopeted del 24 marzo 2004.

I soggetti identificati sono invitati attivamente dall'Azienda unità sanitaria locale attraverso lettera presso i propri ambulatori e/o potranno essere sensibilizzati i pediatri di libera scelta, per la regolarizzazione del ciclo vaccinale.

Recupero (catch up) dei ritardatari.

Secondo la circolare ministeriale n. 5 del 1999, per tali soggetti il ciclo vaccinale deve essere ricominciato solo se sono trascorsi più di 12 mesi tra la 1ª e 2ª dose e più di 5 anni tra la 2ª e la 3ª dose di DTPa, DT, IPV, HBV.

Una volta che il sistema di identificazione degli inadempienti totali e parziali sarà entrato pienamente a regime. questi dovranno essere identificati attraverso verifica anagrafica vaccinale al 6º, 12 e 24 mese di vita.

Viene di seguito proposta la regolarizzazione del ciclo vaccinale, sulla base dell'età del soggetto e secondo quanto previsto dal calendario, osservando l'intervallo minimo tra le varie somministrazioni.

SCHEMA DEI RECUPERI NELLA PRIMA FASE IDENTIFICATIVA (SOGGETTI ETÀ ≤ 24 MESI)

Intervallo minimo tra le dosi.

Prima dose	Tra prima e seconda	Tra seconda e terza
DtaP/DT	4 settimane	4 settimane[4]
IPV	4 settimane	4 settimane[4]
HBV	4 settimane	8 settimane
Hib (1)	4 settimane: se la dose fatta a età <12 mesi; 8 settimane (come dose finale): se la 1ª dose fatta a età 12-14 mesi; Non necessità dosi aggiuntive: se la 1ª dose fatta ≥ 15 mesi;	4 settimane : se età corrente <12 mesi; 8 settimane (come dose finale): se età corrente ≥12 mesi e 2ª dose fatta ad un'età<15 mesi; Non necessità dosi aggiuntive: se la 1ª dose fatta ≥15 mesi;
PCV (2)	4 settimane: se la dose fatta a età <12 mesi e età corrente <24 mesi; 8 settimane (come dose finale): se la 1ª dose fatta a età ≥12 mesi o età corrente 24-59 mesi; Non necessità dosi aggiuntive: se la 1ª dose fatta ≥24 mesi;	4 settimane: se la dose fatta a età <12 mesi
MPR (3)	Prima dose quanto prima 2ª dose secondo calendario	
Men C	Unica dose quanto prima	

Note.

1. Considerato che allo stato attuale l'Hib viene usualmente somministrato unitamente ad altri antigeni (preparazioni esavalenti), l'opportunità di somministrare singolarmente quest'ultimo antigene nonché il ciclo vaccinale devono essere valutati in rapporto all'età del soggetto e alle condizioni individuali di rischio (≤12 mesi = ciclo a 3 dosi: >12 mesi = unica dose);

2. In rapporto all'età (≤12 mesi, >12 mesi e >23 mesi) si segue un ciclo rispettivamente a 3, 2 o 1 dose.

3. Secondo quanto indicato nel Piano di eliminazione del morbillo e rosolia congenita, si raccomanda l'effettuazione della seconda dose quanto previsto dal calendario vigente e comunque con un intervallo minimo di almeno 4 settimane per i soggetti di età superiore al 5º - 6º anno;

4. 4ª dose secondo calendario vaccinale.

SCHEMA DEI RECUPERI NELLA SECONDA FASE IDENTIFICATIVA [1] PER I SOGGETTI DI ETÀ >24 MESI FINO AL 14º ANNO.

Intervallo minimo fra le dosi.

Prima dose	Prima e seconda	Seconda e terza	Terza e quarta
DtaP/DT	4 settimane	4 settimane	6 mesi
IPV	4 settimane	4 settimane	4 settimane
HBV	4 settimane	8 settimane	nessuna
MPR (3)	4 settimane		
Men C	Unica dose quanto prima		
Varicella	2 dosi secondo calendario, con intervallo minimo di almeno 4-8 settimane		

Infine, tali figure professionali devono essere provviste della modulistica adeguata a comunicare l'avvenuta vaccinazione (con informazioni circa i dati anagrafici, il tipo di vaccino, il numero di lotto, la data di scadenza e la data di effettuazione della vaccinazione), l'eventuale insorgenza di reazioni avverse alla vaccinazione ed il sospetto di malattia infettiva. Il PLS, MMG ed MS si devono inoltre impegnare a trasmettere tempestivamente tale modulistica al servizio di competenza.

Altri attori del Servizio sanitario.

A livello di AUSL e di distretto sanitario va valorizzato, nell'ottica più generale della promozione delle vaccinazioni, il ruolo di altri attori ed in special modo delle farmacie e dei farmacisti, sia per quanto riguarda le vaccinazioni infantili che quelle dell'adulto, data l'ampia interfaccia che queste strutture e figure professionali hanno con la popolazione.

Non va neppure trascurato il ruolo degli operatori dei servizi di medicina scolastica (ove presenti) e degli operatori dei consultori familiari, specie laddove questi intervengano, in integrazione con i servizi vaccinali, nei corsi di preparazione alla nascita e nelle visite *post-partum*, che rappresentano occasioni importanti per promuovere e mantenere le raccomandazioni sulle vaccinazioni.

Il coordinamento delle attività all'interno dei servizi sanitari regionali.

Al fine di migliorare le azioni dei diversi servizi e dei diversi attori, dovrebbe essere attivata in ogni regione e provincia autonoma una funzione di coordinamento regionale/provinciale sulle vaccinazioni, così come in ogni distretto dovrebbe essere operativo un gruppo di lavoro intersettoriale. Questi organismi hanno il significato di agevolare la trasversalità delle azioni e assicurare l'omogeneità degli interventi. Il gruppo intersettoriale dovrebbe essere composto da: un medico del dipartimento di prevenzione, un medico e un infermiere/assistente sanitario dei servizi vaccinali, un pediatra di libera scelta o e un medico di medicina generale, un medico specialista ospedaliero/di clinica universitaria, un farmacista. Eventuali altre figure potrebbero essere inserite sulla base delle peculiarità organizzative locali.

Il ruolo dei cittadini.

Il cittadino, nel nuovo scenario del Servizio sanitario nazionale ed in particolare nel nuovo scenario prefigurato dal presente Piano nazionale vaccini, non svolge più un ruolo passivo. Anche alla luce del possibile futuro superamento dell'obbligo vaccinale, il cittadino deve essere messo in condizione di poter operare consapevolmente le proprie scelte di salute. Per lo specifico campo vaccinale il cittadino deve essere soggetto/oggetto di un'azione di *empowerment* finalizzata ad aumentare le sue conoscenze in tema di vaccinazioni.

Un nuovo rapporto con il cittadino va instaurato attraverso un rinnovato scambio informativo tra servizi pubblici e popolazione che consenta anche di precisare gli obiettivi della strategia vaccinale, le sue azioni, i benefici ed i possibili rischi.

[1] La sistematica identificazione dei soggetti inadempienti va eseguita al 3º, 6º e 12-14º anno.

3. *Il sistema informativo nazionale e regionale.*

Nell'ambito delle regioni/province autonome, il flusso informativo trova la sua prima articolazione a livello di Servizio vaccinale o di distretto, dove l'attività vaccinale è concretamente svolta. Il sistema informativo dovrà consentire, pur nella specificità delle organizzazioni regionali, di produrre periodicamente tutte le informazioni necessarie sia per il livello locale che per quello centrale.

Il sistema informativo vaccinale fa riferimento alle anagrafi vaccinali ed al monitoraggio degli eventi avversi.

A) Anagrafe vaccinale.

Il PNV definisce i criteri fondamentali per la registrazione dei dati vaccinali:

base di popolazione;

dati di vaccinazione minimi.

È rinviato alle regioni la definizione dell'architettura del sistema, compresa l'articolazione territoriale, il coordinamento con altri sistemi informativi (sanitari-anagrafe assistiti o anagrafi comunali...), contenuti aggiuntivi.

B) Monitoraggio eventi avversi: la revisione del sistema delle reazioni avverse da farmaci, con l'inserimento in esso anche delle reazioni vaccinali, impone una ridefinizione della elaborazione, su scala nazionale e regionale, dei risultati.

Unitamente a ciò si rende necessario un maggior investimento di risorse nella ricerca sugli effetti indesiderati da vaccino, non solo termini di sorveglianza passiva: e ciò al fine di poter disporre di dati epidemiologici in grado di approfondire le correlazioni non note.

Il sistema informativo a livello di servizio vaccinale.

Ogni servizio vaccinale dovrebbe dotarsi di un sistema informativo sulle vaccinazioni *integrato con quello sulle malattie infettive.* Tale sistema dovrebbe essere *informatizzato e collegato con le anagrafi comunali* e tale da consentire di valutare l'impatto dell'attività dei servizi sulla copertura vaccinale e l'impatto delle vaccinazioni sulle malattie infettive prevenibili con vaccino.

In particolare il sistema dovrà consentire:

per le vaccinazioni:

il controllo di tutte le fasi di attività (l'archiviazione dei dati dalle anagrafi comunali, la generazione degli inviti e la definizione del piano di lavoro, l'archiviazione delle vaccinazioni effettuate, la generazione dei reinviti, il controllo dei dati di efficienza dell'attività, l'identificazione dei soggetti difficili da raggiungere, le attività effettuate conseguentemente sul campo);

il controllo periodico della copertura vaccinale, con mantenimento del dato storico;

la raccolta delle segnalazioni delle reazioni avverse potenzialmente attribuibili a vaccino e l'attività effettuata conseguentemente alla ricezione delle segnalazioni;

la possibilità di interfacciarsi con gli altri archivi sanitari del distretto/AUSL/regione per le eventuali attività di record/linkage, finalizzati in particolare alla sorveglianza delle reazioni e patologie post-vaccinale.

per le malattie infettive:

la raccolta, l'archiviazione e l'analisi dei dati relativi alle notifiche di malattie infettive pervenute nonché tutte le azioni sul campo effettuate conseguentemente alle notifiche (inchieste epidemiologiche, controlli di laboratorio ecc.);

la valutazione dell'ospedalizzazione e dei decessi dei casi di malattia infettiva prevenibile con vaccino.

Sulla base dei dati raccolti è raccomandabile sia redatto un report annuale che non dovrà fornire solo dati quantitativi (numero vaccinati, numero dosi) ma evidenziare in modo articolato gli obiettivi raggiunti, gli obiettivi non raggiunti, le cause del mancato raggiungimento, i problemi emergenti e le prospettive future. Uno schema di report per il livello aziendale è proposto in appendice n. 8; lo schema non è vincolante e può essere adattato da ogni regione sulla base delle proprie esigenze informative.

La presenza presso ogni servizio vaccinale o AUSL di procedure integrate di raccolta dati, in relazione anche all'epidemiologia delle malattie infettive prevenibili con vaccino, contribuiscono tra l'altro anche alla formazione continua degli operatori ed alla qualità organizzativa del servizio, come previsto dagli *Standards For Pediatric Immunization Practices* raccomandati dal National Vaccine Advisory Committee del 1992 ed approvati dall'US Public Health Services e dall'American Academy of Pediatrics.

Gli elementi del sistema informativo per le vaccinazioni.

Gli elementi fondanti di un sistema informativo integrato sulle vaccinazioni, a cui far riferimento a livello locale e centrale sono rappresentati in tabella n. 8.

TABELLA 8: Elementi fondanti del sistema informativo integrato sulle vaccinazioni e le malattie infettive

Ambito	Strumento	
Vaccinazioni	Anagrafe vaccinale	
	Segnalazione degli eventi avversi a seguito di vaccinazione	
	Indagini sul campo	
Malattie infettive	Notifiche	
	Sistema di sorveglianza	
		Meningiti batteriche
		Influenza (INFLU-NET)
		Paralisi flaccida acuta
		Epatite virale acuta (SEIEVA)
		Malattia invasive da Hib
	Schede di dimissione ospedaliera	
	Schede ISTAT di morte	
	Indagini sul campo	

La gestione integrata dei sottosistemi richiede, per il livello locale, una forte integrazione operativa tra i servizi che a livello di AUSL o a livello regionale, gestiscono i diversi sottoinsiemi informativi, in modo particolare i servizi di igiene pubblica, i servizi per i sistemi informativi e le strutture aziendali/regionali di epidemiologia.

L'Anagrafe vaccinale.

L'anagrafe vaccinale costituisce lo strumento necessario per garantire una corretta conduzione dei programmi di vaccinazione, il monitoraggio dell'efficienza dell'attività ed il controllo della sua efficacia attraverso il calcolo delle coperture vaccinali. In particolare l'anagrafe vaccinale:

permette di conoscere la popolazione da vaccinare, attraverso la registrazione dei dati sui nuovi nati trasmessi dalle anagrafi comunali;

permette la conseguente generazione degli inviti e dei reinviti dei soggetti alla vaccinazione;

permette la definizione del piano di lavoro dei servizi;

permette la registrazione delle vaccinazioni effettuate;

serve come fonte di informazione per evitare la somministrazione di dosi di vaccino in eccesso;

permette di conoscere lo stato vaccinale di ciascun soggetto registrato;

favorisce un controllo dei dati di efficienza dell'attività (ritardo delle vaccinazioni rispetto alle scadenze prefissate);

permette l'identificazione dei soggetti difficili da raggiungere e dei soggetti non vaccinati verso cui approntare specifici programmi di recupero, in relazione anche alla causa accertata di mancata o ritardata copertura;

favorisce le indagini sulle correlazioni tra eventuali eventi avversi e le vaccinazioni;

consente di calcolare le coperture vaccinali sia in riferimento alla popolazione bersaglio che in riferimento ai medici pediatri del bambino;

consente di implementare procedure di audit interno nel distretto, tra distretti di una stessa Azienda unità sanitaria locale o una stessa regione;

permette inoltre l'avvio di processi di benchmarking tra aziende e tra regioni.

Per questi motivi le anagrafi vaccinali costituiscono una priorità assoluta ed improrogabile per i servizi pubblici di vaccinazione, a fronte di una realtà nazionale tuttora molto eterogenea dove, anche all'interno di una stessa regione, operano servizi con registrazione dell'attività di tipo cartaceo, accanto ad altri che operano con anagrafi computerizzate.

Caratteristiche dell'anagrafe vaccinale.

Tale strumento, per rispondere pienamente a suoi scopi, deve essere computerizzato e interfacciarsi con le anagrafi comunali, dei comuni pertinenti allo specifico servizio vaccinale, alimentato da queste ultime per lo meno a cadenza mensile.

L'anagrafe vaccinale computerizzata dovrà avere caratteristiche generali di affidabilità e di facilità di gestione, con criteri di controllo dei dati a livello dell'input. I sistemi di gestione dell'anagrafe vaccinale computerizzata potranno essere differenti nelle singole regionali e/o AUSL ma dovrebbe contenere, per ogni soggetto registrato, almeno gli elementi riportati in appendice n. 6.

Sicurezza dei dati.

L'anagrafe vaccinale va gestita da personale formato ed addestrato.

Devono esistere criteri di accesso e procedure di tutela della privacy dei dati ai sensi delle normative vigenti.

Raccolta delle vaccinazioni effettuate dai medici convenzionati, specialisti, ospedalieri, privati.

Dovranno essere definiti dei protocolli operativi condivisi per consentire ai medici convenzionati/specialisti/privati, eventualmente coinvolti nella somministrazione delle vaccinazioni, di inviare al servizio vaccinale tutti i dati pertinenti alle vaccinazioni da loro effettuate, con un contenuto informativo sufficiente e compatibile con l'anagrafe vaccinale.

Allo scopo di favorire il trasferimento dei dati dovrà essere agevolato il ricorso ai sistemi di comunicazione elettronica.

Calcolo delle coperture vaccinali.

La copertura vaccinale rappresenta uno dei principali indicatori per valutare le strategie intraprese in quanto consente di verificare i progressi effettuati e di identificare eventuali aree con problemi.

La copertura vaccinale viene solitamente indicata come la percentuale di individui vaccinati sul totale della popolazione bersaglio; per poterla calcolare è quindi indispensabile definire sia la popolazione cui è rivolta la vaccinazione, sia lo stato vaccinale. Per le vaccinazioni in età pediatrica, la popolazione bersaglio è data dalle coorti di nuovi nati, mentre la definizione di stato vaccinale dipende dal numero di dosi necessarie per indurre immunità. Per standardizzare la rilevazione tra i Paesi con diverso calendario, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, valuta su base annuale la proporzione di bambini che, entro il 12º mese di vita, hanno ricevuto tre dosi dei vaccini anti-difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B ed Hib e una dose del vaccino anti-morbillo, parotite e rosolia. In Italia, attualmente le coperture vaccinali vengono rilevate annualmente per i nuovi nati, entro i 24 mesi di vita, da parte delle autorità sanitarie regionali e trasmesse al Ministero della salute (Direzione generale della prevenzione sanitaria), tramite un modello di rilevazione definito con la collaborazione della Commissione vaccini. Il modello in oggetto (che sostituisce il vecchio modello 19 della Circolare n. 24 del 19 giugno 1981) è presentato in appendice n. 7.

I servizi vaccinali, per esigenze locali e/o sulla base delle indicazioni regionali e/o della struttura deputata (Dipartimento di prevenzione o altra struttura individuata potranno anche calcolare coperture semestrali (entro i 6 mesi di vita) o annuali (entro il 12º mese di vita).

Il flusso informativo sulle malattie infettive.

Il flusso informativo sulle malattie infettive fa riferimento ad un sistema routinario e ad un sistema speciale.

Il flusso informativo routinario delle malattie infettive.

Il flusso informativo routinario si basa sulla notifica da parte dei medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, ospedalieri, di casi certi o sospetti di malattia infettiva riscontrati nel corso dell'esercizio della professione. L'utilizzo di schede standardizzate, come in atto in varie regioni e AUSL, può rendere più omogenea ed accurata la notifica dei casi. La notifica va inoltrata al servizio di igiene pubblica competente. L'AUSL di competenza trasmette i dati pertinenti alla regione e da questa le notifiche sono trasmesse a:

Ministero della salute: cartacea più informatizzata mensilmente.

Istituto superiore di sanità: cartacea più informatizzata mensilmente.

ISTAT: cartacea mensilmente, informatizzata annualmente.

Gli strumenti.

Lo strumento di riferimento è il modello 15, differenziato per le classi I-II, III (Tubercolosi e Micobatteriosi non tubercolare), IV (Focolaio epidemico), V (Notifica ed inchiesta epidemiologica per caso di Malaria). La compilazione del modello 15, sulla base delle notifiche pervenute, è di competenza del servizio di igiene pubblica.

Aspetti critici inerenti il flusso routinario di segnalazione delle malattie infettive.

Le principali criticità inerenti il flusso routinario delle malattie infettive sono:

sottonotifica dei casi da parte dei medici segnalatori, soprattutto delle forme ritenute «più banali», la cui entità può anche essere pari al 30-40% della casistica reale;

problemi di completezza e non accuratezza dei dati trasmessi;

problemi di completezza e non accuratezza degli archivi informatizzati presso i servizi di igiene pubblica.

L'utilizzo dei dati di laboratorio o dei ricoveri ospedalieri può aumentare la resa del sistema routinario anche se tale ricorso dovrebbe privilegiare infezioni specifiche, per cui il ricorso all'ospedalizzazione può essere altamente probabile, come nel caso delle malattie invasive da *H influenzale b* e da Pneumococco.

In ogni caso l'utilizzo integrato dei dati di laboratorio e dei dati di dimissione ospedaliera per accertare con la maggior precisione possibile la morbosità attribuibile alle malattie infettive non costituisce ancora una pratica diffusa nel Paese, tenuto per altro conto degli attuali problemi di accuratezza e completezza di tali fonti.

I sistemi speciali di sorveglianza delle malattie infettive.

I flussi in oggetto sono i seguenti:

la sorveglianza delle meningiti batteriche;

il sistema epidemiologico integrato dell'influenza (INFLU-NET);

la sorveglianza della paralisi flaccida acuta (condotta in forma attiva ad opera di una rete di centri regionali di riferimento, che operano in collegamento con l'Istituto superiore di sanità e il Ministero della salute);

la sorveglianza dell'epatite virale acuta (SEIEVA);

la sorveglianza delle malattie invasive da *H. influenzae* b.

L'ottimizzazione del flusso informativo sulle malattie infettive.

L'ottimizzazione del flusso informativo sulle malattie infettive, dovrebbe passare attraverso:

1. *la sensibilizzazione dei medici segnalatori:*

definendo procedure condivise (esempio: condivisione dei criteri di caso sospetto, report di notifica standard, etc.);

agevolando la notifica tramite l'utilizzo dei mezzi di trasmissione elettronica;

fornendo ai soggetti segnalatori i flussi informativi «di ritorno».

2. *L'ottimizzazione delle procedure di controllo dell'accuratezza e della completezza da parte dei servizi di igiene pubblica, delle notifiche pervenute;*

3. *la standardizzazione dei criteri di approfondimento dei casi notificati;*

4. *l'ottimizzazione delle procedure di invio delle notifiche al livello regionale e centrale;*

5. *lo sviluppo dei criteri di utilizzo integrato dei dati di dimissione ospedaliera e dei dati di mortalità allo scopo, per lo meno per le malattie «traccianti», di stimare rispettivamente, la reale incidenza e l'impatto sui servizi e sulle esperienze di mortalità a livello di popolazione;*

6. *la valorizzazione dei dati di laboratorio disponibili;*

7. *l'integrazione dei sistemi di sorveglianza speciale con il sistema informativo routinario.*

4. *Adesione consapevole e comunicazione.*

Può essere difficile rendere comprensibile il grande valore preventivo delle vaccinazioni quando la maggior parte delle persone non ha conosciuto o ha dimenticato i gravi danni che possono essere provocati da malattie ormai eliminate o fortemente controllate dalle vaccinazioni.

Il doppio regime vaccinale esistente fino ad oggi nel nostro Paese ha d'altra parte contribuito a generare in una parte rilevante dell'opinione pubblica la falsa convinzione che esistessero vaccini più importanti, da essere obbligatori e vaccini meno importanti, da essere «solo» raccomandati. Posto che entrambe le tipologie di vaccini sono utili, necessarie ed efficaci, la politica del doppio regime e la politica dell'obbligatorietà paiono oggi delle opzioni da superare. L'obbligatorietà poteva in passato trovare una sua giustificazione in un Paese arretrato e con un forte tasso di analfabetismo. Risulta oggi difficilmente sostenibile in una comunità avanzata, sempre più attenta ai diritti dell'individuo e con maggior accesso alle fonti di informazione. Si dovrebbe oggi pensare, in riferimento all'impatto delle vaccinazioni sulle malattie bersaglio, come ad un obbligo morale da parte dei genitori, per garantire la salute dei loro figli e come un diritto da parte dei bambini.

L'adesione ai programmi di sanità pubblica, e tra questi alle vaccinazioni deve essere allora sempre più concretamente fondata sul consenso e sull'*empowerment* del cittadino più che sull'autorità.

Per questo è cruciale che la popolazione nel suo insieme, ma soprattutto i genitori, siano messi in condizione di aderire consapevolmente alle vaccinazioni attraverso una corretta informazione, anche per salvaguardare il principio di equità nella tutela della salute dei bambini.

Non sempre però l'informazione rivolta al pubblico è completa, scientificamente corretta e facilmente accessibile e non sempre tale informazione è adeguatamente e tempestivamente presidiata dai servizi vaccinali e dalle AUSL nel loro complesso.

Le ripercussioni di una informazione inadeguata si osservano anche quando si affrontano i movimenti contrari alle vaccinazioni.

Pertanto è necessario rinforzare e mantenere la fiducia del pubblico nei confronti dei programmi di immunizzazione, nella consapevolezza che nessun vaccino è totalmente esente da rischi o completamente efficace e di fare chiarezza intorno alle «false» e «vere» controindicazioni. Nello stesso tempo è necessario garantire una tempestiva ed efficace informazione scientifica in risposta alle notizie non corrette talvolta diffuse dai mass media allo scopo di evitare ingiustificati allarmismi.

Le azioni di comunicazione devono far parte integrante di ogni programma di promozione delle vaccinazioni. È importante che il contenuto delle comunicazioni sia basato sulle migliori conoscenze disponibili, sulla efficacia e sulla sicurezza dei vaccini ed adeguata agli standard sociali e culturali delle famiglie e dei soggetti.

La comunicazione sulle vaccinazioni deve coinvolgere in modo omogeneo tutti gli attori coinvolti, siano essi operanti nel sistema pubblico, che in quello privato/convenzionato e non va limitata al momento delle vaccinazioni stesse.

Per i nuovi nati la comunicazione sulle vaccinazioni va avviata a partire dai corsi di preparazione alla nascita, rinforzata al momento della dimissione dal nido, proseguita nei controlli *post-partum* e nei bilanci di salute del pediatra di famiglia, integrata con quella fornita dai servizi vaccinali. Tutti i pediatri in qualsiasi occasione controllino i bambini (visite del pediatra di famiglia, interventi nelle comunità infantili e scolastiche, controlli o ricoveri in ospedale) si devono considerare tenuti a controllare lo status vaccinale dei soggetti e a dare indicazioni per il recupero dei ritardi, oltre a fornire informazioni corrette su tutti i vaccini presenti in commercio, siano o meno inclusi nel calendario vaccinale.

Per gli adulti, ogni occasione di contatto con i medici di medicina generale, con i servizi vaccinali e/o le strutture di cura, deve essere sfruttata per valutare la copertura nei confronti di vaccini specifici, relativi alle peculiarità personali, sociali e cliniche dei soggetti. Particolare attenzione dovrà essere assicurata ai soggetti mai vaccinati (donne anziane) o gruppi a rischio (viaggiatori, operatori sanitari, anziani in genere, specie se istituzionalizzati).

Per poter eseguire un qualsiasi atto medico, anche relativamente semplice, come l'esecuzione di una vaccinazione, deve essere acquisito il consenso informato della persona o come nel campo delle vaccinazioni dell'infanzia, del genitore. Per poter esprimere un valido consenso, è necessario che la persona sia correttamente informata in modo che possa comprendere quali siano i vantaggi e i possibili rischi per la salute del bambino in relazione alla vaccinazione.

Le regioni e le province autonome, attraverso le strutture deputate, devono definire dei programmi di comunicazione nei confronti della popolazione che siano basati sull'evidenza e che partano da operatori sanitari formati alla comunicazione con l'utenza.

5. *Azioni efficaci per migliorare le coperture vaccinali.*

Per poter garantire il raggiungimento degli obiettivi previsti dal presente piano è necessario che vengano messe in atto, all'interno della routine operative dei servizi, tutte quelle misure che la letteratura scientifica indica come dotate di evidenza di efficacia e che vengano dismesse, al tempo stesso, quelle misure per cui tale evidenza non sia disponibile. Si tratta di un processo dinamico che, considerate anche le differenze esistenti tra le varie regioni, andrebbe collocato in un contesto di accreditamento dei servizi e di un processo di miglioramento continuo della qualità organizzativa e relazionale.

Pur a fronte delle difficoltà di applicare procedure evidence-based in un ambito di sanità pubblica fortemente condizionato dagli aspetti normativi, si dispone oggi di un quadro di conoscenze sufficienti per operare, almeno in campo vaccinale, un concreto salto di qualità nella dinamica operativa dei servizi. In effetti, sulla base di una revisione sistematica effettuata dalla Task Force on Community Preventive Services, supportata dal CDC di Atlanta è possibile suddividere le azioni per migliorare la copertura vaccinale in tre sottogruppi, a seconda che si tratti di interventi finalizzati:

a) ad aumentare la richiesta di vaccinazioni da parte della popolazione;

b) ad ampliare/facilitare l'accesso ai servizi vaccinali;

c) rivolti agli operatori dei servizi vaccinali.

In appendice n. 4 sono riportati esempi di interventi finalizzati ad aumentare la richiesta di vaccinazioni da parte della popolazione.

Per massimizzarne l'efficacia, queste tre diverse tipologie di interventi, dovrebbero essere implementati in modo congiunto all'interno dei servizi.

Pre-requisito fondamentale per questo sono gli interventi formativi e/o di aggiornamento per tutti gli operatori dei servizi, coordinati dai dipartimenti di prevenzione ed aventi come contenuto forte i criteri dell'EBP (Evidence Based Prevention) ed i concetti di qualità organizzativa e relazionale e più in generale i concetti di certificazione e accreditamento.

6. *Valutazione dei programmi di vaccinazione.*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che i programmi di immunizzazione siano sistematicamente valutati in termini di adeguatezza, efficienza ed efficacia.

La valutazione e la verifica dei programmi vaccinati costituiscono infatti momenti fondamentali per la programmazione delle politiche e strategie vaccinali.

L'implementazione del PNV deve prevedere:

le rilevazioni epidemiologiche delle malattie infettive e l'incrocio con i dati di copertura che debbono essere condotte, su scala nazionale;

i criteri minimi per l'implementazione di vaccinazioni raccomandate, con i relativi sistemi di sorveglianza necessari;

gli indicatori di processo e di risultato dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche.

Gli aspetti che dovrebbero essere prioritariamente oggetto di valutazione sono:

1. gli aspetti organizzativi dell'attività vaccinale ed in particolare la rispondenza con procedure evidence-based,

2. l'attività espletata dai servizi, non solo in base ai puri dati quantitativi. ma anche in riferimento alle azioni più generali di promozione delle vaccinazioni,

3. la copertura vaccinale,

4. gli scostamenti delle coperture vaccinali rispetto agli obiettivi prefissati,

5. la ricorrenza di eventi avversi potenzialmente attribuibili a vaccino,

6. la frequenza delle malattie infettive potenzialmente prevenibili con vaccino. ottenibile attraverso i dati di notifica o i sistemi di sorveglianza attiva,

7. l'impatto delle malattie infettive prevenibili con vaccino sui servizi di diagnosi e cura e sulle esperienze di mortalità della popolazione,

8. la qualità percepita dei servizi vaccinali da parte della popolazione.

La valutazione compete sia al livello centrale che al livello locale (Regione-provincia autonoma/AUSL/Distretto).

Per il livello locale è raccomandabile che gli elementi valutativi, raccolti a livello annuale, siano composti in un report le cui caratteristiche generali sono riportate di seguito.

Per la redazione del report è raccomandabile che a livello locale si realizzino le opportune sinergie tra i servizi che gestiscono o presidiano i diversi sottosistemi informativi: in primo luogo i servizi di igiene pubblica, i servizi sistemi informativi e le strutture epidemiologiche locali.

Il report costituirà la base per garantire il ritorno informativo a tutti i servizi aziendali e regionali e per informare la popolazione sull'andamento dei programmi vaccinali e sull'epidemiologia delle malattie infettive prevenibili con vaccino.

7. *Caratteristiche dei servizi di vaccinazione.*

1. I luoghi dove si svolgono attività di immunizzazione (che per brevità chiameremo servizi anche se questa denominazione non è corretta per tutti i sistemi sanitari delle regioni e PP. AA.) devono essere immediatamente accessibili e usufruibili per le vaccinazioni e non vi devono essere barriere che ne riducano l'utilizzazione:

va prevista l'offerta attiva e gratuita per tutti i vaccini previsti dal calendario nazionale/regionale;

il sistema delle vaccinazioni eseguite per appuntamento può essere utile ad evitare lunghe attese. Le vaccinazioni saranno comunque somministrate anche senza bisogno di un appuntamento preliminare e potranno essere eseguite anche per tutto il periodo di funzionalità del servizio. I servizi vaccinali devono per questo prevedere un numero congruo di sedi con orari di apertura adeguati alle necessità della popolazione;

deve essere previsto un sistema per la raccolta anamnestica principalmente finalizzato all'individuazione delle controindicazioni (da inserire in 3ª posizione);

deve essere previsto un servizio di consulenza e vaccinazione per minori immigrati di cui non è noto lo stato vaccinale o, comunque, un referente regionale su questa tematica;

deve essere prevista una procedura di acquisizione del consenso che si realizza essenzialmente nel garantire una documentabile informazione ed una corretta comunicazione con la persona sui principali aspetti che devono essere conosciuti per poter operare una scelta consapevole;

il servizio si avvale, per tutte le vaccinazioni, di materiale informativo scritto che abbia le caratteristiche di sintesi, chiarezza e di facile lettura e ne cura la diffusione;

il servizio si organizza in modo da garantire che tale materiale sia sempre complementare al colloquio con le persone e non sostitutivo di esso.

2. Il servizio deve assicurare una adeguata promozione delle vaccinazioni, garantendo tutte le azioni necessarie per realizzare una elevata protezione vaccinale della popolazione di riferimento:

il servizio deve operare attraverso un'anagrafe vaccinale, strumento indispensabile per identificare tutta la popolazione da vaccinare, per registrare l'attività effettuate. per controllare lo stato vaccinale, calcolare le coperture vaccinali e impostare azioni di recupero nei casi di mancata/ritardata copertura;

il servizio effettua in modo coordinato ed integrato con tutti gli attori identificati tutte le azioni con evidenza di efficacia nell'aumentare le coperture vaccinali;

il servizio conduce regolari attività di promozione e di informazione sulle vaccinazioni per garantire alla popolazione informazioni corrette e valide.

3. Il servizio deve sostenere il personale dei servizi di vaccinazione:

il servizio deve fornire un supporto costante per tutto il personale coinvolto nell'attività vaccinale;

il servizio utilizza protocolli operativi e/o linee guida (Manuali della documentazione organizzativa e operativa) inerenti le principali attività legate alle vaccinazioni per garantire corrette ed uniformi modalità d'azione a tutti gli operatori coinvolti nella loro esecuzione; i protocolli operativi e/o le linee guida devono essere sottoposti agli aggiornamenti periodici necessari, in riferimento alle indicazioni di istituzioni accreditate e essere facilmente accessibili agli operatori;

il servizio dovrà garantire a tutti gli attori coinvolti livelli di formazione professionale e relazionale adeguati ed aggiornati;

nelle attività di formazione e di aggiornamento vanno coinvolti anche i pediatri di libera scelta ed i medici di medicina generale, per assicurare omogeneità di conoscenze e competenze ed uniformità di approccio con la popolazione.

4. Il servizio di vaccinazione sarà in collegamento con i pediatri di libera scelta e con i medici di medicina generale:

il pediatra di libera scelta ed il medico di medicina generale rappresentano le figure professionali di riferimento, rispettivamente per il bambino e l'adulto/anziano;

il servizio, sulla scorta delle indicazioni regionali e della struttura aziendale di riferimento della Azienda unità sanitaria locale (Dipartimento di prevenzione o altra struttura a seconda delle indicazioni regionali), definisce le modalità di collaborazione che possono essere offerte dai pediatri di libera scelta e dai medici di medicina generale. Posto il loro ruolo preminente nelle azioni di counselling, possono rappresentare utili riferimenti operativi quanto rappresentato nella tabella 7 di pag. 86;

tutte le visite e i contatti con il pediatra di libera scelta e con il medico di medicina generale devono essere utili, nel quadro del programma d'azione definito a livello regionale, per controllare lo stato di vaccinazione e all'occorrenza vaccinare;

il servizio deve agevolare i ritorni informativi sulle avvenute vaccinazioni, da parte dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale.

5. Il vaccinatore deve essere competente nella tecnica dell'immunizzazione ed avere conoscenze e abilità appropriate al compito, da mantenere nel tempo:

il vaccinatore deve essere addestrato ad eseguire le vaccinazioni;

si mantiene aggiornato e partecipa alle attività di formazione;

deve somministrare un numero sufficiente di vaccinazioni per mantenere la competenza acquisita;

il personale vaccinatore deve essere capace di riconoscere e trattare, con il contributo delle diverse competenze professionali, le reazioni anafilattiche e altri eventi a rapida insorgenza, effettuare le prime manovre rianimatorie, somministrare i farmaci necessari;

fornisce le informazione e si rapporta con gli utenti in modo da ottenere un'adesione consapevole alle vaccinazioni.

6. Il vaccinatore deve ottenere una adesione consapevole, ed un valido consenso informato per eseguire la vaccinazione:

il vaccinatore ottiene il consenso per ciascuna diversa immunizzazione all'interno di un percorso informativo che garantisca che la persona da vaccinare o chi per essa, è stata informata dei benefici e dei rischi legati alla vaccinazione allo scopo di prendere una decisione consapevole circa la vaccinazione ed il programma vaccinale; non è necessario che l'adesione venga esplicitata in forma scritta;

segue il protocollo di consenso informato previsto dal servizio di vaccinazione;

utilizza un modo di comunicazione chiaro ed una terminologia semplice, in rapporto al luogo ed alla cultura delle persone da vaccinare. La comunicazione deve essere supportata da un adeguato materiale informativo;

investe del tempo per rispondere alle domande ed ottenere delle risposte che indicano che la persona da vaccinare o chi per essa, abbia compreso la motivazione dell'intervento e la scelta del vaccino che sarà somministrato e perché;

sensibilizza le persone sull'importanza delle vaccinazioni, tenendo conto delle differenze culturali e rispettandole.

7. Il vaccinatore deve assicurare una vaccinazione sicura:

il vaccinatore effettua le vaccinazioni in un luogo appropriato, idoneo anche per la valutazione e la gestione di eventuali eventi avversi, compresa l'anafilassi;

il personale, nel rispetto delle rispettive competenze, deve saper trattare i diversi eventi avversi a rapida insorgenza, inclusa l'anafilassi ed avere a disposizione un protocollo operativo per ricorrere ad un'assistenza di emergenza;

a causa di potenziali reazioni anafilattiche, i vaccinati con i loro genitori/accompagnatori, dovrebbero rimanere sotto osservazione per non meno di trenta minuti dopo la vaccinazione;

il servizio assicura la continuità della catena del freddo, conservando i vaccini in un apposito frigorifero, con un accurato monitoraggio giornaliero della temperatura, garantendo sempre il trasporto refrigerato, e segue piani preordinati in caso di interruzione della catena del freddo;

prima della vaccinazione, il vaccinatore si accerta delle date delle precedenti immunizzazioni per assicurare che le dosi siano somministrate ad intervalli corretti;

prima della vaccinazione, il vaccinatore indaga su eventuali reazioni avverse che hanno fatto seguito a precedenti dosi di vaccino, verificherà la presenza di eventuali controindicazioni;

il vaccinatore utilizza tecniche di asepsi nella preparazione e somministrazione di tutti i vaccini, utilizzando i vaccini entro il periodo di tempo raccomandato dopo la loro ricostituzione;

il vaccinatore informa la persona da vaccinare o chi per essa, circa le attenzioni da prestare dopo l'immunizzazione, incluso il controllo dei più lievi effetti collaterali, la necessità di consultare un medico, in caso di loro manifestarsi e la loro segnalazione.

8. Il vaccinatore somministrerà simultaneamente tutte le dosi di vaccino previo accertamento della presenza di eventuali vere controindicazioni:

il vaccinatore seguirà il calendario vaccinale nazionale/regionale;

una dose di vaccino sarà rimandata o evitata solo quando esiste una vera controindicazione.

9. Il vaccinatore deve registrare le informazioni sui vaccini somministrati ed aggiornare il libretto di vaccinazione (o pediatrico) del soggetto:

il vaccinatore registra l'avvenuta vaccinazione sul piano di lavoro predisposto dall'anagrafe vaccinale computerizzata (se attiva), oppure su supporto cartaceo, annotando i dati personali del soggetto e il nome del medico curante;

per ogni somministrazione vanno registrati: data di somministrazione, tipo di vaccino, numero di serie, numero di lotto e data di scadenza;

il vaccinatore assicura l'aggiornamento del libretto di vaccinazione o del libretto pediatrico;

tutta la documentazione personale va trattata in modo appropriato, nel rispetto delle norme sulla privacy e dovrà essere disponibile al soggetto o al genitore su richiesta.

10. Il vaccinatore riporterà gli eventi avversi secondari all'immunizzazione, in modo accurato, tempestivo e completo:

il vaccinatore invita i genitori a segnalare al servizio ogni evento avverso rilevante o inatteso che si verificasse successivamente alla vaccinazione;

deve essere resa disponibile la possibilità di un contatto telefonico per la consulenza nel caso si verifichino eventi avversi rilevanti 24-48 ore dopo la vaccinazione;

tutte le sospette reazioni a vaccino vanno segnalate, secondo le indicazioni del flusso per il monitoraggio delle reazioni avverse a farmaci e vaccini;

il servizio dovrà garantire il follow up necessario per valutare l'esito delle reazioni avverse segnalate;

qualora esistessero incertezze in merito alla sicurezza delle dosi successive, il servizio dovrà assicurare la consulenza di medici specialisti ed eventualmente consultarsi con il pediatra o il medico di medicina generale;

il servizio fornisce tutte le informazioni necessarie in merito alla predisposizione di una eventuale richiesta di indennizzo ai sensi della legge n. 210/1992.

Appendice 4

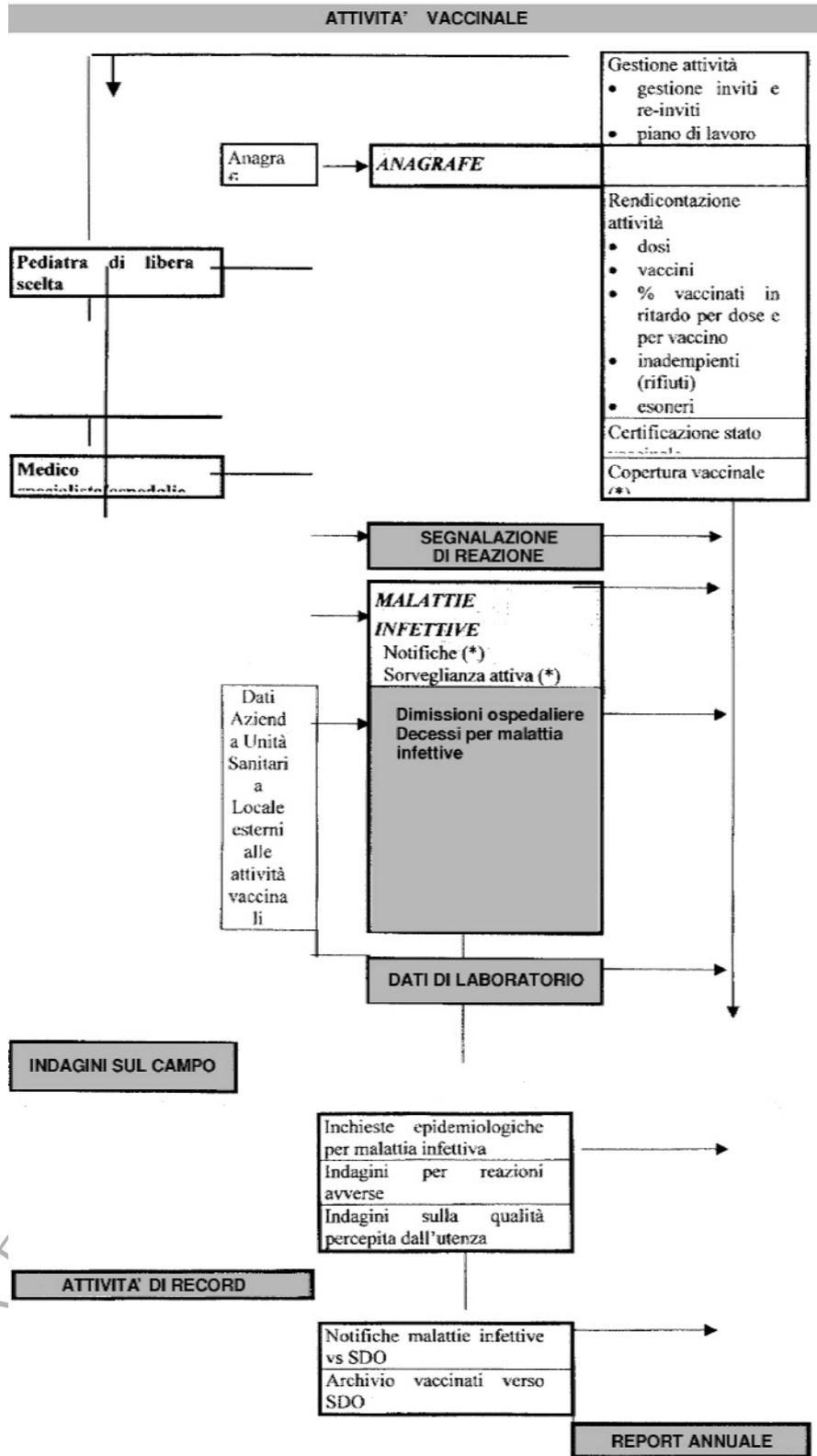
Interventi finalizzati ad aumentare la richiesta di vaccinazioni da parte della popolazione

Descrizione dell'intervento	**Evidenza**
Invito attivo con sollecito alla popolazione bersaglio	Fortemente raccomandato
Interventi integrati di formazione ed educazione alla salute con coinvolgimento degli operatori sanitari e della popolazione bersaglio	Fortemente raccomandato
Obbligo di vaccinazione per la frequenza di scuole per l'infanzia, iscrizione alla scuola dell'obbligo e a istituti di istruzione superiore	Raccomandato
Programmi di educazione a se stanti a livello di comunità	Evidenza insufficiente
Programmi di educazione a se stanti nelle strutture sanitarie	Evidenza insufficiente
Incentivi finanziari o di altro tipo agli utenti o alle famiglie	Evidenza insufficiente
Libretto sulle vaccinazioni o altra documentazione sulle vaccinazioni fornite agli utenti	Evidenza insufficiente

Interventi finalizzati ad ampliare/facilitare l'accesso ai servizi vaccinali

Descrizione dell'intervento	**Evidenza**
Offerta attiva e gratuita della vaccinazione	Fortemente raccomandato
Ampliamento dell'accesso alle strutture sanitarie	Fortemente raccomandato come parte di un intervento multifattoriale; Evidenza insufficiente quando utilizzato in modo isolato
Visite domiciliari (*nel contesto o meno di programmi di sorveglianza specifici ad esempio: controllo dello stato di salute della donna o del neonato nel post-partum, sorveglianza dello stato di salute nel corso del primo anno di vita da parte del pediatra di libera scelta)*	Raccomandato
Programmi di vaccinazione nelle strutture di assistenza alla prima infanzia e nelle scuole	Evidenza insufficiente
Programmi di educazione a se stanti nelle strutture sanitarie	Evidenza insufficiente

Interventi rivolti agli operatori dei servizi vaccinali

Descrizione dell'intervento	**Evidenza**
Sistemi di promemoria/sollecito rivolti agli operatori sanitari (*può corrispondere al piano di lavoro o piano di generazione degli inviti/reinviti per i servizi che operano sulla base di un'anagrafe vaccinale*)	Fortemente raccomandato
Valutazione e feed-back per gli operatori sanitari preposti all'esecuzione delle vaccinazioni (*può corrispondere alla valutazione "a consuntivo" del piano di lavoro o al calcolo delle coperture vaccinali per i servizi che operano sulla base di un'anagrafe vaccinale*)	Fortemente raccomandato
Protocolli operativi e/o linee guida per il personale dei servizi vaccinali	Fortemente raccomandato per gli adulti. Evidenza insufficiente per i bambini
Attività di formazione a se stante per il personale dei servizi vaccinali	Evidenza insufficiente

(*) Inoltro a livello centrale

Appendice 6

Elementi che dovranno essere contenuti nell'anagrafe vaccinale per ogni soggetto registrato

Struttura anagrafica vaccinale	Cognome e nome del soggetto vaccinato
	Codice sanitario o in alternativa fiscale
	Cognome e nome genitori se minore
	Sesso
	Data di nascita
	Comune di nascita
	Codice comune di nascita
	Comune di residenza
	Codice comune di residenza
	Indirizzo
	Vaccini somministrati
	Nome commerciale
	Dosi somministrate
	Date di somministrazione
	Numero di lotto
	Numero di serie
	Data di scadenza del vaccino
	Ditta produttrice
	Codice vaccino
	Codice medico vaccinatore
	Categoria a rischio (se rilevante)
	Sede fisica in cui è avvenuta la somministrazione
	Codice sede vaccinale
	In caso di non effettuazione della vaccinazione alla data prevista le ragioni della non effettuazione

Appendice 7

Modello per la rilevazione delle attività vaccinali

REGIONE / P.A. ______________________________ ***ANNO:*** ______

Numero di Aziende Unità Sanitaria Locale della Regione/P.A.: ________

SEZIONE I - Coperture vaccinali a 24 mesi

Coperture coorte nati nell'anno: ______

Vaccino	*Cicli vaccinali completati al 31 dicembre 200__*
Antipolio[a]	
DT[a]	
DTP[a]	
Antiepatite B[a]	
Morbillo [b]	
MPR [b]	
Hib[c]	

N° Bambini coorte

(a) Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi
(b) Ciclo vaccinale di base completo = 1 dose
(c) Ciclo di base di 1, 2 o 3 dosi secondo l'età

SEZIONE II - Rilevazione qualitativa dei bambini non vaccinati per polio-coorte

Italiani domiciliati all'estero	
Nomadi	
Senza fissa dimora	
Esonerati per motivi di salute	
Inadempienti	
Non rintracciabili	
TOTALE	

SEZIONE II - Richiami

	Coperture
Antipolio	
DT	
DTP	

(segue: SEZIONE IV)

I dati dovranno pervenire, <u>esclusivamente in forma aggregata</u> per Regione o P.A.a:

Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Ufficio V - Malattie Infettive e profilassi internazionale
Via della Civiltà Romana, 7 – 00144 ROMA, Fax 06 5994 - 3096, E-mail: dpv.oemi@sanita.it

RILEVAZIONE ANNUALE ATTIVITA' VACCINALI

SEZIONE IV

Dosi di Vaccino eseguite nell'anno: _______

Vaccino	*Numero prime dosi*	*Numero seconde dosi*
MPR		

Vaccino	*Numero dosi*
DTP-Hib-EpB-Salk	
DTP-EpB-Salk	
DTP-Hib-Salk	
DTP-Salk	
DTP-Epatite B	
DTP	
DT - Epatite B	
DT o Td	
Tetano	
IPV-Salk	
OPV – Sabin	
Hib	
Epatite B	
Pertosse	
TBE-antiencefalite da zecche	
Influenza	
intero	
subunità/split	
adiuvato	
Epatite A + Epatite B	
Parotite	
Rosolia	
Tifo orale	
Tifo parenterale	
Meningococco polisaccaridico quadrivalente	
Pneumococco 23 valente	
Pneumococco eptavalente	
Rabbia (pre e post esposizione)	
BCG	
Febbre gialla	
Colera	
Varicella	
altri vaccini non considerati nell'elenco: specificare	

I dati dovranno pervenire, <u>esclusivamente in forma aggregata</u> per Regione o P.A.a:

Ministero della Salute - Dipartimento della Prevenzione Sanitaria
Ufficio V - Malattie Infettive e profilassi internazionale - OEN
Via della Civiltà Romana, 7 0144 ROMA, Fax 06 5994 3096, E-mail. dpv.oemi@sanita.it

NOTE ESPLICATIVE PER LA COMPILAZIONE DELLA SCHEDA DI RILEVAZIONE

I dati vanno riferiti ad un anno solare (1° gennaio-31 dicembre)

Sezione I **coperture vaccinale coorte nati anno:**

Coperture vaccinali a 24 mesi

numero di cicli vaccinali completati nei bambini nati due anni prima dell'anno di riferimento:
la copertura a due anni è intesa come il numero di bambini nati in un determinato anno che risultano adeguatamente vaccinati dopo che sono trascorsi due anni: ad esempio la copertura dei bambini nati nel 2001 è calcolata nel 2003

Sezione II

Rilevazione qualitativa dei bambini non vaccinati per polio - coorte: ________

Limitatamente ai bambini che non hanno completato la vaccinazione antipolio (bambini che hanno ricevuto meno di tre dosi di vaccino) si ritiene utile conoscere i motivi per cui la vaccinazione non è stata eseguita .

Si ricorda che il numero di bambini che non hanno completato il ciclo sommato al numero di bambini vaccinati per polio della SEZIONE I dovrebbe corrispondere al numero di bambini della coorte.

Sezione III

Richiami

Si ritiene importante monitorare oltre che le coperture all'età di due anni, anche i risultati raggiunti nella effettuazione delle dosi di richiamo 4° polio eseguita nel terzo anno di vita e DT o DTP eseguite nel sesto anno di vita.
La copertura della 4° polio è calcolata sulla coorte dei bambini che hanno 4 anni di età, quindi sui bambini
nati nell'anno: ______
La copertura della 4° DT o DTP è calcolata sulla coorte dei bambini che hanno 7 anni di età, quindi sui bambini
nati nell'anno:

Sezione IV

Dosi di Vaccino eseguite nell'anno ________

I dati raccolti nelle precedenti sezioni si riferivano alle vaccinazioni eseguite in bambini appartenenti a specifiche coorti indipendentemente dall'anno di esecuzione della vaccinazione

In questa IV SEZIONE si raccolgono invece i dati delle vaccinazioni eseguite l'anno solare appena trascorso

Considerata l'importanza che al momento riveste l'intervento che punta alla eliminazione di morbillo e rosolia si ritiene è importante raccogliere in modo distinto le prime e le seconde dosi della vaccinazione morbillo-parotite-rosolia e morbillo somministrate nel corso dell'ultimo anno

Per le altre vaccinazioni si richiede invece di comunicare in modo indistinto il numero di dosi somministrate nel corso dell'anno solare appena trascorso. Nel caso che non sia possibile rilevare queste ultime informazioni dalla registrazione delle vaccinazioni eseguite, è possibile comunicare il dato di "magazzino" ovvero il numero di "dosi uscite" nel corso dell'anno. Il numero di "dosi uscite" nell' anno si calcola nel seguente modo : (dosi presenti all'inizio dell'anno + le dosi acquistate nel corso dell'anno) – le dosi residuate a fine anno.

I dati dovranno pervenire, <u>esclusivamente in forma aggregata</u> per Regione o P.A.,

Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Ufficio V Malattie Infettive e profilassi internazionale - OEN
Via della Civiltà Romana, 7 0144 ROMA, Fax 06 5994 3096,
E-mail. dpv.oemi@sanita.it

Appendice 8

Schema di report sulla valutazione delle attività vaccinali da utilizzare a livello locale

VACCINAZIONI

Indicatori di risorse

1. Sedi vaccinali

- numero assoluto
- numero/10.000 soggetti 0-14 anni
- %Sedi vaccinali dotate di frigorifero fisso
- % Sedi vaccinali dotate di telefono
- % Sedi vaccinali dotate di farmaci e presidi di pronto intervento
- % Sedi vaccinali dotate di punti di raccolta delle segnalazioni dell'utenza

2. Medici vaccinatori

- numero assoluto di medici vaccinatori
- numero medici vaccinatori /10.000 soggetti 0-14 anni
- % medici vaccinatori dipendenti/totale medici vaccinatori
- % di medici di medicina generale coinvolti in campagne vaccinali
- % di pediatri di libera scelta coinvolti in campagne vaccinali

3. Personale infermieristico

- numero assoluto di personale adibito all'attività vaccinale
- personale infermieristico coinvolto/10.000 soggetti 0-14 anni

4 .Formazione e aggiornamento del personale

- Numero di interventi formativi sulle vaccinazioni effettuati nell'anno
  % personale medico dei servizi pubblici coinvolto
  % personale infermieristico dei servizi pubblici coinvolto
  % di medici di medicina generale e/o pediatri di libera scelta coinvolti

Organizzazione

1. **Referenti** medici ed infermieristici per le vaccinazioni definiti in ogni distretto
2. Applicazione delle **linee guida** operative della Azienda Unità Sanitaria Locale in ogni distretto
3. Gestione degli archivi vaccinali e degli **inviti**
   - media di invio (giorni dalla nascita) degli aggiornamenti anagrafici sulle nascita dai comuni al servizio vaccinale
   -numero **reinviti** previsti per le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate

Attività

Dosi somministrate per tipo di vaccino

Efficienza gestionale

- % di vaccinati entro il 3^ mese per la prima dose
- % di vaccinati entro il 5^ mese per la seconda dose
- % di vaccinati entro l'11^ mese per la terza dose

- % di vaccini inutilizzati o scaduti / totale vaccini forniti
- Numero di interventi di educazione sanitaria effettuati
- Numero comunità e scuole coinvolte
- Numero indagini effettuate sul gradimento dell'utenza

Esito

- Coperture a 24 mesi per antipolio, difterite, tetano, epatite B, pertosse e Hib, morbillo, rosolia e parot
- Coperture per influenza nei soggetti ultra 65enni,
- Numero reazioni avverse per vaccino e per 1.000 dosi
- Proporzione di reazioni avverse con esito grave (ricoveri/decessi/disabilità)
- % inadempienti per tipo di vaccino
- % esoneri concessi per tipo di vaccino
- Numero reclami fatti dall'utenza

MALATTIE INFETTIVE

Indicatori di Processo

- Numero casi di malattie infettive notificate per genere e classe di età
- Proporzione di casi di malattia infettiva notificati entro il 1° anno di vita per tipo di malattia
- Proporzione di casi di malattia infettiva notificati in vaccinati e non vaccinati, per tipo di malattia infettiva
- Numero ricoveri per malattia infettiva per classe di età, genere e per tipo di malattia
- Proporzioni di ricoveri per malattia infettiva nella classe di età 0-1 anno/ totale ricoveri per malattia infettiva nella classe di età 0-14 anni
- Proporzione di ricoveri per malattia infettiva per cui è disponibile un vaccino efficace nella classe di età 0-14 anni/totale ricoveri per malattia infettiva nella classe di età 0-14 anni
- Numero giornate di degenza per ricoveri per malattia infettiva, per classe di età e per tipo di malattia

Indicatori di Esito

- Tasso di morbosità specifico per malattia infettiva /100.000, tutte le età maschi e femmine
- Tasso di morbosità specifico per malattia infettiva /100.000 nella classe di età 0-14 anni maschi e femmine
- Casi di tetano nell'adulto
- Casi di rosolia congenita
- Tasso di ospedalizzazione/1.000 residenti per l'insieme delle malattie infettive, per specifica malattia, per classe di età, per genere
- Decessi per tipo di malattia infettiva
- Tasso di mortalità per malattie infettiva/100.000
- Tasso di morbosità per malattia infettiva in non vaccinati, rispetto ai vaccinati e per tipo di malattia infettiva
- Proporzione di ricoveri ospedalieri per malattia infettiva nella classe di età 0-14 anni dovuti a
  malattia infettiva prevenibile con vaccino
- Proporzione di decessi per malattia infettiva prevenibile con vaccini

Appendice 9

Nuovo modello per la segnalazione di effetti avversi a farmaci e vaccini

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

INIZIALI DEL	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIO

DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI*

◊ **GRAVE**
□ DECESSO
□ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED.
□ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
□ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
- ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO
◊ **NON GRAVE**

* se il segnalatore è un medico

7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR:
iportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

0. AZIONI INTRAPRESE: *specificare*

In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19

9. ESITO
◊ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__
◊ RISOLUZIONE CON POSTUMI
◊ MIGLIORAMENTO
◊ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
◊ DECESSO IL __/__/__
□ dovuto alla reazione avversa
□ il farmaco può avere contribuito
□ non dovuto al farmaco
□ causa sconosciuta
◊ NON DISPONIBILE

INFORMAZIONI SUL FARMACO

1. FARMACO(I) SOSPETTO **(I)** *nome della specialità medicinale**

A) ______ 12. LOTTO ______ 13. DOSAGGIO/DIE ______
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE ______ 15. DURATA DELL'USO: DAL ______ AL ______
B) ______ 12. LOTTO ______ 13. DOSAGGIO/DIE ______
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE ______ 15. DURATA DELL'USO: DAL ______ AL ______
C) ______ 12. LOTTO ______ 13. DOSAGGIO/DIE ______
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE ______ 15. DURATA DELL'USO: DAL ______ AL ______

*** *Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione***

16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	A: si / no	B: si / no	C: si / no
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	A: si / no	B: si / no	C: si / no
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	A: si / no	B: si / no	C: si / no
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	A: si / no	B: si / no	C: si / no

0. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:
\:
\:

1. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

2. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, *ECC.* *specificare):*

3. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI *(se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)*

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE

4. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
O MEDICO DI MEDICINA GENERALE	O PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
O MEDICO OSPEDALIERO	O FARMACISTA	INDIRIZZO	
SPECIALISTA	O ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
6 DATA DI COMPILAZIONE		27. **FIRMA DEL SEGNALATORE**	
8. CODICE AZIENDA UNITÀ SANITARIA		29. **FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA**	

SUGGERIMENTI RELATIVI ALLA DESCRIZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VACCINO

Locale, nel punto di inoculo **Generale**

Locale:

[] reazione locale estesa
[] ascesso sterile
[] ascesso settico
[] necrosi/ulcerazione
[] anestesia/parestesia

[] altro (3) ______________________
specificare______________________

Generale:

[] adenopatia
[] artralgia
[] artrite cronica
[] anestesia/parestesia
[] convulsioni afebbrili
[] convulsioni febbrili
[] **encefalopatia**
[] iperpiressia ≥ 39,5° C (4)
[] ipersensibilità immediata (5):
specificare__________________
[] altre manifestazioni ipersensibilità
specificare____________________

[] ipotonia - iporesponsività
[] meningite/encefalite
[] neurite brachiale
[] pianto persistente
[] paralisi flaccida acuta
[] porpora trombocitopenica
[] **shock anafilattico**
[] S.di Guillan Barrè / poliradicoloneurite
[] vomito e/o diarrea gravi(7)
[] altro (3)

DEFINIZIONE DI CASO

Anestesia/parestesia: *vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore*

Artrite cronica: *può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.*

Convulsioni: *attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti.*
A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: ***febbrili*** *(temperatura ≥ 38° C) o* ***afebbrili***

Encefalite: *quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.*

Encefalopatia: *quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II)alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.*

Ipotonia-iporesponsività: *nei* ***bambini di età inferiore a 24 mesi,*** *episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio,* ***in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione.*** *Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo*

Manifestazioni ipersensibilità immediata: *orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock .*

Meningite/Encefalite: *quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite:: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione*

celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Neurite brachiale: *quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.*

Paralisi flaccida acuta: *paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.*

Pianto persistente: *pianto inconsolabile che si prolunghi* ***ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme,*** *oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità,*

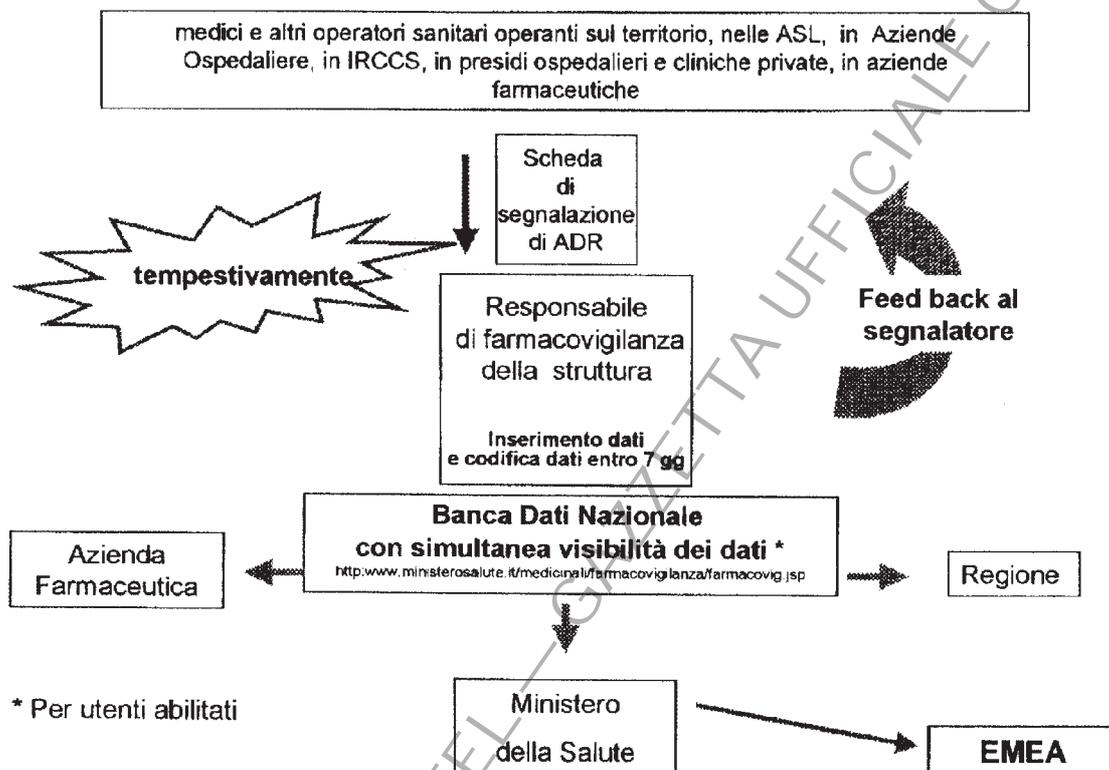
Porpora trombocitopenica: *quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associate ad altre cause come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediati, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci nè casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.*

Reazione locale estesa: *area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto*

Shock anafilattico: *reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti* ***immediatamente dopo l' inoculazione del vaccino.***

Sindrome di Guillain-Barrè/poliradicoloneurite: *paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barrè insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.*

Appendice 10

Rappresentazione schematica del flusso per la farmacosorveglianza

BIBLIOGRAFIA.

Aspetti generali e vaccinazioni in uso.

ABADOGLU O., MUNGAN D., PASAOGLU G., CELIK G., MISIRLIGIL Z. *Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frguency of upper respiratory tract infections and exacerbations.* J Asthma. 2004 41(3):279-83.

ANDERSON R.M., MAY R.M. *Immunization and herd immunity.* Lancet 1990 335(8690):641-5.

BALINSKA M.A. *Vaccination in tomorrow's society.* Lancet Infect Dis. 2003 3(7):443-7.

BALINSKA M.A. *What is vaccine advocacy? Proposal for a definition and action.* Vaccine. 2004 22(11-12): 1335-42.

CATES C.J., JEFFERSON T.O., BARA A.I., ROWE B.H. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma.* Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD000364.

CAVDAR C., SAYAN M., SIFIL A., ARTUK C., YILMAZ N., BAHAR H., CAMSARI T. *The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients.* Scand J Urol Nephrol. 2003 37(1): 71-6.

CDC. *Pertussis outbreak among adults at an oil refinery-Illinois,* August-October 2002. MMWR 2003 52(1):1-4.

CDC. *Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedale* – United States, July-December 2004. MMWR 2004 53(16):Q1-4.

CHEN R.T., DESTEFANO F., DAVIS R.L., JACKSON L.A., THOMPSON R.S., MULLOOLY J.P., BLACK S.B., SHINEFIELD H.R., VADHEIM C.M., WARD J.I., MARCY S.M. *The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA.* Bull World Health Organ. 2000 78(2):186-94.

CHRISTY C., ALIGNE C.A., AUINGER P., PULCINO T., WEITZMAN M. *Effectiveness of influenza vaccine for the prevention of asthma exacerbations.* Arch Dis Child. 2004 89(8):734-5.

CROVARI P., PRINCIPI N., VALSECCHI M., BIANGIARDI F., BONATI M., BUZZI E., CARCERI V., CINQUETTI S., DE STEFANO CARAFFA D., GARATTINI S., GIUFFRÈ L., GRECO D., LAGRAVINESE D., LIZIOLI A., MAIDA A., ROMANO G. *Significato ed evoluzione del ricorso alla «obbligatorietà» nella politica delle vaccinazioni in Italia per gli anni 2000.* Tendenze nuove. 1998 2(5):22-34.

DAVIES P., NWOKORO C., LEIGH M. *Vaccinations against influenza and pneumococcus in children with diabetes: telephone questionnaire survey.* BMJ. 2004 328(7433):203.

DE MELKER H.E., SCHELLEKENS J.F., NEPPELENBROEK S.E., MOOI F.R., RUMKE H.C., CONYN-VAN SPAENDONCK M.A. *Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data.* Emerg Infect Dis. 2000 6(4):348-57.

DEMICHELI V., RIVETTI D., DEEKS J., JEFFERSON T. *Vaccines for preventing influenza in healtly adults.* Cochrane Database Syst Rev. 2004 3:CD001269.

DIEKEMA D.S., MARCUSE E. *Problemi etici nella vaccinazione dei bambini*, in *Le vaccinazioni*: cap. 2, pag. 17-26.

EHRETH J. *The value of vaccination: a global perspective.* Vaccine. 2003 21 (27-30):4105-17.

ESPOSITO S., FALDELLA G., GIAMMANCO A., BOSIS S., FRISCIA O., CLERICI M., PRINCIPI N. *Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants.* Vaccine. 2002 20(23-24):2928-32.

GALLO G., CIOFI DEGLI ATTI M.L., CERQUETTI M., PIOVESAN C., TOZZI A.E., SALMASO S. *Impact of a regional Hib vaccination programme in Italy.* Vaccine. 2002 20(7-8):993-5.

GARNER D., WESTON V. *Effectiveness of vaccination for Haemophilus influenzae type b.* Lancet. 2003 361(9355):395-6.

GILBERTSON D.T., UNRUH M., MCBEAN A.M., KAUSZ A.T., SNYDER JJ, COLLINS AJ. *Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stae renal disease.* Kidney Int. 2003 63(2):738-43.

GORSE G.J., O'CONNOR T.Z., NEWMAN F.K., MANDAVA M.D., MENDELMAN P.M., WITTES J, PEDUZZI P.N. *Immunity to influenza in older adults with chronic obstructive pulmonary disease.* J Infect Dis. 2004 190(1):11-9.

HARPER S.A., FUKUDA K., COX N.J., BRIDGES C.B., *Advisory Committee on Immunization Practices. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm Rep. 2003 52(RR-13):1-8.

HARPER S.A., FUKUKA K., UYEKI T.M., COX N.J., BRIDGES C.B.; *Center for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2004 53(32):743.

HE Q., VILJANEN M.K., NIKKARI S., LYYTIKAINEN R., MERTSOLA J. *Outcomes of Bordetella pertussis infection in different age groups of an immunized population.* J Infect Dis. 1994 170(4):873-7.

HOVI T. *Inactivated poliovirus vaccine and the final stagea of poliovirus eradication.* Vaccine. 2001 19(17-19):2268-72.

MAHONEY R.T., PABLOS-MENDEZ A., RAMACHANDRAN S. *The introduction of new vaccines into developing countries. III. The role of intellectual property.* Vaccine. 2004 22(5-6):786-92.

MANGTANI P., CUMBERLAND P., HODGSON C.R., ROBERTS J.A., CUTTS F.T., HALL AJ. *A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom general practice research database. J Infect Dis. 2004 190(1): 1-10.*

MEHTA U., MILSTIEN J.B., DUCLOS P., FOLB P.I. *Developing a national system for dealing with adverse events following immunization.* Bull World Health Organ. 2000 78(2): 170-7.

PEBODY R.G., GAY N.J., HESKETH L.M., VYSE A., MORGAN-CAPNER P., BROWN D.W., LITTON P, MILLER E. *Immunogenicity of second dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine and implications for serosurveillance.* Vaccine. 2002 20(7-8):1134-40.

Progress in development of immunization registries – United States, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001 50(1):3-7.

RANGANATHAN S., TASKER R., BOOY R., HABIBI P., NADEL S., BRITTO J. *Pertussis is increasing in unimmunized infants: is a change in policy needed?* – Arch Dis Child. 1999 80(3):297-9.

ROBERTS K.A., DIXON-WOODS M., FITZPATRICK R., ABRAMS K.R., JONES D.R. *Factors affecting uptake of childhood immunisation: a Bayesian synthesis of qualitative and quantitative evidence.* Lancet. 2002 360(9345):1596-9.

SCHOLTZ M., DUCLOS P. *Immunization safety: a global priority.* Bull World Health Organ. 2000 78(2):153-4.

SMITH S.A., POLAND G.A.; *American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes.* Diabetes Care. 2004 27 Suppl 1:S111-3.

SPIER R.E. *Prophylaxis: the foundation for our future progress.* Vaccine. 1992 10(14):971-6.

STEINHOFF M., GOLDBLATT D. *Conjugate Hib vaccines.* Lancet. 2003 361(9355):360-1.

TACKEN M.A., BRASPENNING J.C., BERENDE A., HAK E., DE BAKKER D.H., GROENEWEGEN P.P., GROL R.P. *Vaccination of high-risk patients against influenza: impact on primary care contact rates during epidemics; Analysis of routinely collected data.* Vaccine. 2004 22(23-24):2985-92.

TARANGER J., TROLLFORS B., KNUTSSON N., SUNDH V., LAGERGARD T., OSTERGAARD E. *Vaccination of infants with a four-dose and a three-dose vaccination schedule.* Vaccine. 1999 18(9-10):884-91.

TURNBULL F.M., HEATH T.C., JALALUDIN B.B., BURGESS M.A., RAMALHO A.C. *A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults.* Vaccine. 2000 19(6):628-36.

VAN DER WIELEN M., VAN DAMME P., JOOSSENS E., FRANCOIS G., MEURICE F., RAMALHO A. *A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTpa) vaccine in adults.* Vaccine. 2000 18(20):2075-82.

VAN RIE A., HETHCOTE H.W. *Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies.* Vaccine. 2004 22(23-24):3154-65.

VILCHEZ R.A., FUNG J., KUSNE S. *The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients.* Transpl Infect Dis. 2002 4(4):177-82.

VON KONIG C.H., HALPERIN S., RIFFELMANN M., GUISO N. *Pertussis of adults and infants.* Lancet Infect Dis. 2002 2(12):744-50.

Where have all the vaccines gone? Lancet Infect Dis. 2004 4(4):187.

WILLIAMS J., GOODWIN P. *Influenza immunisation in children: good for everyone or reserve for the chosen few?* Paediatr Respir Rev. 2004 5(1):85-9.

WOLFE R.M., SHARP L.K. *Anti-vaccinationists past and present.* BMJ. 2002 325(7361):430-2.

World Health Organization Regional Office for Europe. Vaccines immunization and Biologicals, schedule for selected antigen: for selected country. http//www.euro.who.int/vaccine.

ZGIBOR J.C., STEVENSON J.A., ROHAY J.M., PERRY S.B., DYER N.J., FREED B. PALEVSKY P.M. *Tracking and improving influenza immunization rates in a high-risk medicare beneficiary population.* J Healthc Qual. 2003 25(6):17-24, 27.

Vaccino Pneumococco coniugato.

BJORNSON G., SCHEIFELE D., BINDER F., TALLING D. *Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998,* Can Commun Dis Rep. 2000 26(18):149-51; discussion 151-2.

BLACK S.B., SHINEFIELD H.R., HANSEN J., ELVIN L., LAUFER D., MALINOSKI F. *Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatr Infect Dis J. 2001 20(12):1105-7.

BLACK S.B., SHINEFIELD H.R., LING S., HANSEN J., FIREMAN B., SPRING D., NOYES J., LEWIS E., RAY P., LEE J., HACKELL J. *Effectiveness of heptavalent pneumococcal coniugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia.* Pediatr Infect Dis J. 2002 21(9):810-5.

CAMOU T., PALACIO R., DI FABIO J.L., HORTAL M. *Invasive pneumococcal diseases in Uruguayan children: comparison between serotype distribution and coniugate vaccine formulations.* Vaccine. 2003 21(17-18):2093-6.

ESKOLA J., KILPI T., PALMU A., JOKINEN J., HAAPAKOSKI J., HERVA E., TAKALA A., KAYHTY H., KARMA P., KOHBERGER R., SIBER G., MAKELA P.H., FINNISH OTITIS MEDIA STUDY GROUP. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med. 2001 344(6):403-9.

ESKOLA J., TAKALA A.K., KELA E., PEKKANEN E., KALLIOKOSKI R., LEINONEN M. *Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland.* JAMA. 1992 268(23):3 323-7.

ESKOLA J., BLACK S., SHINEFIELD H. *Pneumococcal Conjugate Vaccines. In: Vaccines IV Edition (Saunders Ed.).* Plotkin SA, Orenstein W.A., Chapter 23; pp.589-624.

ESPOSITO S., MADORE D.V., GIRONI S., BOSIS S., TOSI S., BIANCHI C., CIMINO C., PRINCIPI N. *Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community acquired pneumonia in children in Italy.* Vaccine. 2003 21(21-22):2704-7.

JEFFERSON T., DEMICHELI V. *Polysaccharide pneumococcal vaccines.* BMJ. 2002 325(7359):292-3.

KAPLAN S.L., MASON E.O. JR, WALD E., TAN T.Q., SCHUTZE G.E., BRADLEY J.S., GIVNER L.B., KIM K.S., YOGEV R., BARSON W.J. *Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children.* Pediatr Infect Dis J. 2002 21(2):141-7.

LEE L.H., FRASCH C.E., FALK L.A., KLEIN D.L., DEAL C.D. *Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines.* Vaccine. 2003 21(17- 18):2190-6.

LEVINE O.S., FARLEY M., HARRISON L.H., LEFKOWITZ L., MCGEER A., SCHWARTZ B. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America.* Pediatrics. 1999 103(3):E28.

MCINTOSH E.D., CONWAY P., WILLINGHAM J., LLOYD A. *The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* Vaccine. 2003 21(19-20):2564-72.

MMWR 49(RR-9): 1-35,2000. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).*

O'BRIEN K.L., DAGAN R. *The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines.* Vaccine. 2003 21(17-18):1815-25.

PELTON S.I., DAGAN R., GAINES B.M., KLUGMAN K.P., LAUFER D., O'BRIEN K., SCHMITT H.J. *Pneumococcal conjugate vaccines: proceedings from an interactive symposium at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Vaccine. 2003 21(15):1562-71.

ROBINSON K.A., BAUGHMAN W., ROTHROCK G., BARRETT N.L., PASS M., LEXAU C., DAMASKE B., STEFONEK K., BARNES B., PATTERSON J., ZELI E.R., SCHUCHAT A., WHITNEY C.G.; *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the coniugate vaccine era.* JAMA. 2001 285(13):1729-35.

SCHEIFELE D., HALPERIN S., PELLETIER L., TALBOT J. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT).* Clin Infect Dis. 2000 31(1):58-64.

SHINEFIELD H., BLACK S., RAY P., FIREMAN B., SCHWALBE J., LEWIS E. *Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants.* Pediatr Infect Dis J. 2002 21(3):182-6.

SPOULOU V., GILKS C.F., IOANNIDIS J.P. *Protein conjugate pneumococcal vaccines.* BMJ. 2002 324(7340):750-1.

VEENHOVEN R., BOGAERT D., UITERWAAL C., BROUWER C., KIEZEBRINK H., BRUIN J., IJZERMAN E., HERMANS P., DE GROOT R., ZEGERS B., KUIS W., RIJKERS G., SCHILDER A., SANDERS E. *Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study.* Lancet. 2003361(9376):2189-95.

VON KRIES R., SIEDLER A., SCHMITT H.J., REINERT R.R. *Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines.* Clin Infect Dis. 2000 31(2):482-7.

WHITNEY C.G., FARLEY M.M., HADLER J., HARRISON L.H., BENNETT N.M., LYNFIELD R., REINGOLD A., CIESLAK P.R., PILISHVILI T., JACKSON D., FACKLAM R.R., JORGENSEN J.H., SCHUCHAT A., *Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N Engl J Med. 2003 348(18):1737-46.

ZANGWILL K.M., GREENBERG D.P., CHIU C.Y., MENDELMAN P., WONG V.K., CHANG S.J., PARTRIDGE S., WARD J.I. *Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal coniugate vaccine in infants.* Vaccine. 2003 21(17-18):1894-900.

Vaccino Meningococco C coniugato.

ACHTMAN M., VAN DER ENDE A., ZHU P., KOROLEVA I.S., KUSECEK B., MORELLI G., SCHUURMAN I.G., BRIESKE N., ZURTH K., KOSTYUKOVA N.N., PLATONOV A.E. *Molecular epidemiology of serogroup a meningitis in Moscow, 1969 to 1997.* Emerg Infect Dis. 2001 7(3):420-7.

BALMER P., BORROW R., MILLER E. *Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK.* J Med Microbiol. 2002 51(9):717-22.

BORROW R., ANDREWS N., GOLDBLATT D., MILLER E. *Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection.* Infect Immun. 2001 69(3):1568-73.

BOSE A., COEN P., TULLY J., VINER R., ROOY R. *Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England.* Lancet. 2003 361(9358):675-6.

CAMPAGNE G., GARBA A., FABRE P., SCHUCHAT A., RYALL R., BOULANGER D., BYBEL M., CARLONE G., BRIANTAIS P., IVANOFF B., XERRI B., CHIPPAUX J.P. *Safety and immunogenicity of three doses of a Neisseria meningitidis A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger.* Pediatr Infect Dis J. 2000 19(2):144-50.

CDC. *Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR. 2000 49:1-10.

COSTANTINO P., VITI S., PODDA A., VELMONTE M.A., NENCIONI L., RAPPUOLI R. *Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C.* Vaccine. 1992 10(10):691-8.

GHEESLING L.L., CARLONE G.M., PAIS L.B., HOLDER P.F., MASLANKA S.E., PLIKAYTIS B.D., ACHTMAN M., DENSEN P., FRASCH C.E., KAYHTY H., ET AL. *Multicenter comparison of Neisseria meningitidis serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzymelinked immunosorbent assay.* J Clin Microbiol. 1994 32(6):1475-82.

GOLDSCHNEIDER I., GOTSCHLICH E.C., ARTENSTEIN M.S. *Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity.* J Exp Med. 1969 129(6):1327-48.

GOTSCHLICH E.C., GOLDSCHNEIDER I., ARTENSTEIN M.S. *Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state.* J Exp Med. 1969 129(6):1385-95.

GRANOFF D.M., FEAVERS I.M., BORROW R. *Meningococcal Vaccines.* In: *Vaccines* IV Edition (Saunders Ed.). PLOTKIN S.A., ORENSTEIN W.A., *Chapter 34*; pp. 959-987.

JODAR L., CARTWRIGHT K., FEAVERS I.M. *Standardisation and validation of serological assays for the evaluation of immune responses to Neisseria meningitidis serogroup A and C vaccines.* Biologicals. 2000 28(3): 193-7.

JODAR L., FEAVERS I.M., SALISBURY D., GRANOFF D.M. *Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet. 2002 359(9316):1499-508.*

LINGAPPA J.R., ROSENSTEIN N., ZELL E.R., SHUTT K.A., SCHUCHAT A., PERKINS B.A.; *Active Bacterial Core surveillance (ABCs) team. Surveillance for meningococcal disease and strategies for use of conjugate meningococcal vaccines in the United States.* Vaccine. 2001 19(31):4566-75.

MAIDEN M.C., STUART J.M.; *U.K. Meningococcal Carraige Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C coniugate polysaccharide vaccination.* Lancet. 2002 359(9320):1829-31.

MILLER E., SALISBURY D., RAMSAY M. *Planning, Registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story.* Vaccine. 2001 20 Suppl l:S58-67.

MORLEY S.L., POLLARD A. J. *Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon?* Vaccine. 2001 20(5-6):666-87.

OFFIT P.A., PETER G. *Meningococcal conjugate vaccine in the UK: an update.* Lancet. 2004 364(9431):309-10.

PEREZ-TRALLERO E., VICENTE D., MONTES M., CISTERNA R. *Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in Neisseria meningitidis.* Lancet. 2002 360(9337):953.

POLLARD A.J., FRASCH C. *Development of natural immunity to Neisseria meningitidis.* Vaccine. 2001 19(11-12):1327-46.

RAMSAY M.E., ANDREWS N., KACZMARSKI E.R., MILLER E. *Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England.* Lancet. 2001 357(9251): 195-6.

RICHMOND P., BORROW R., GOLDBLATT D., FINDLOW J., MARTIN S., MORRIS R., CARTWRIGHT K., MILLER E. *Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers.* J Infect Dis. 2001 183(1):160-3.

RICHMOND P., GOLDBLATT D., FUSCO P.C., FUSCO J.D., HERON I., CLARK S., BORROW R, MICHON F. *Safety and immunogenicity of a new Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults.* Vaccine. 1999 18(7-8):641-6.

ROSENSTEIN N.E., PERKINS B.A., STEPHENS D.S., LEFKOWITZ L., CARTTER M.L., DANILA R., CIESLAK P., SHUTT K.A., POPOVIC T., SCHUCHAT A., HARRISON L.H., REINGOLD A.L. *The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996.* J Infect Dis. 1999 180(6):1894-901.

ROSENSTEIN N.E., PERKINS B.A., STEPHENS D.S., POPOVIC T., HUGHEA J.M. *Meningococcal disease.* N Engl J Med 2001 344(18):1378-88.

RUEDIN H.J., ESS S., ZIMMERMANN H.P., SZUCS T. *Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies.* Vaccine. 2003 21(27-30): 4145-52.

SALMASO S., MASTRANTONIO P., SCUDERI G., CONGIU M.E., STROFFOLINI T., POMPA M.G., SQUARCIONE S. *Pattern of bacterial meningitis in Italy, 1994.* Eur J Epidemiol. 1997 13(3):317-21.

SHIGEMATSU M., DAVISON K.L., CHARLETT A., CROWCROFT N.S. *National enhanced surveillance of meningococcal disease in England, Wales and Northern Ireland, January 1999-June 2001.* Epidemiol Infect. 2002 129(3):459-70.

SPARLING P.F. *A plethora of host factors that determine the outcome of meningococcal infection.* Am J Med 2002 112(1):72-4.

TROTTER C.L., ANDREWS N.J., KACZMARSKI E.B., MILLER E., RAMSAY M.E. *Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.* Lancet. 2004 364(9431):365-7.

Vaccino Varicella.

ARVIN A.M. *Varicella vaccine – the first six years.* N Engl J Med. 2001 344(13):1007-9.

BRISSON M., EDMUNDS W.J., GAY N.J., MILLER E. *Deaths from chickenpox. Deaths from chickenpox in adults are decreasing.* BMJ. 2002 324(7337):609.

CDC and Prevention. *Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 1996 45(RR-11): 1-36.

CDC. *Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines* – United States, 1995-1999. MMWR. 2001 50(47):1058-61.

Ciofi degli Atti M.L., Rota M.C., Mandolini D., Bella A., Gabutti G., Crovari P., Salmaso S. *Assessment of varicella underreporting in Italy.* Epidemiol Infect. 2002 128(3):479-84.

Dworkin M.S., Jennings C.E., Roth-Thomas J., Lang J.E., Stukenberg C., Lumpkin J.R. *An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois.* Clin Infect Dis. 2002 35(1):102-4.

Gabutti G., Penna C., Rossi M., Salmaso S., Rata M.C., Bella A., Crovari P.; *Serological Study Group. The seroepidemiology of varicella in Italy.* Epidemiol Infect. 2001 126(3):433-40.

Galil K., Fair E., Mountcastle N., Britz P., Seward J. *Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure.* J Infect Dis. 2002 186(1):102-5.

Galil K., Lee B., Strine T., Carraher C., Baughman A.L., Eaton M., Montero J., Seward J. *Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination.* N Engl J Med. 2002 347(24): 1909-15.

Gherson A.A., Takahashi M., Jo White C. Varicella Vaccine. In: *Vaccines* IV Edition (Saunders Ed.). Plotkin SA, Orenstein W.A., Chapter 19; pp. 475-507.

Izurieta H.S., Strebel P.M., Blake P.A. *Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center.* JAMA. 1997 278(18):1495-9.

Jumaan A.O., Seward J. *The effectiveness of the varicella vaccine.* N Engl J Med. 2001 345(6):464-5.

MacMahon E., Brown L.J., Bexley S., Snashall D.C., Patel D. *Identification of potential candidates far varicella vaccination by history: questionnaire and seroprevalence study.* BMJ. 2004 329(7465):55 1-2.

Noah N. *Adults still account far many deaths from chickenpox.* BMJ. 2002 325(7357):221.

Rawson H., Crampin A., Noah N. *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis ofroutine mortality data.* BMJ. 2001 323(7321):1091-3.

Thiry N., Beutels P., Tancredi F., Romano L., Zanetti A., Bonanni P., Gabutti G., Damme P.V. *An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents.* Vaccine. 2004 22(27-28):3546-62.

Vazquez M., La Russa P.S., Gershon A.A., Steinberg S.P., Freudigman K., Shapiro E.D. *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice.* N Engl J Med. 2001 344(13):955-60.

Vaccino Pneumococcico polisaccaridico.

Bartlett J.G. Mundy L.M. *Community-acquired pneumonia.* N Engl J Med 1995;333:1618-24 Buttler J.C., Breiman R.F., Campbell J.K., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam RR. *Pneumococcal polyvalent vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations.* JAMA 1993 270:1826-31.

CDC. *Pneumococcal vaccination for cochlear imèlant candidates and recipients: updated recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices.* MMWR 2003 52:739-40.

CDC. *Prevention of Pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). MMWR 1997; 46(RR-8).

Christenson B., Hedlund J., Lundbergh P., Ortqvist A. *Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons.* Eur Respir J. 2004 23(3):363-8.

Christenson B., Lundbergh P., Hedlund J., Ortqvist A. *Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study.* Lancet. 2001 357(9261):1008-11.

Conaty S., Watson L., Dinnes J., Waugh N. *The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials.* Vaccine. 2004 22(23-24):3214-24.

Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., Gaillat J., Boissel J.P., Cucherat M. *Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials:* Vaccine 2001 19:4780-90.

D'Alessandro D., Bevilacqua M., Carreri V., Ciriminna S., Crovari P., De Stefano Caraffa D., Faggioli A., Fara G.M., Ferro A., Greco D., Grilli G., Lizioli A., Navarra M., Pantosti A., Pompa M.G., Ragni P., Roveri P., Salmaso S., Todisco T. *The Working Group on the Prevention of S. pneumoniae Infections in Italy.* The final report. Ann Ig. 1999 11(4):341-50.

Farr B.M., Johnson B.M., Cobb DK, Fisch M.J., Germanson T.P., Adal K.A. et al. *Preventing pneumococcal bacteremia in patient at risk. Results of a matched case-control study.* Arch Int Med 1995;155:2336-40.

Fedson D.S. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: another view of the evidence.* Lancet Infect Dis 2003 3;272-4.

Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Meffe F., Sankey S.S., Weissfeld L.A. et al. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med 1994 154:2666-77.

French N. *Use of pneumococcal polysaccharide vaccines: no simple answers.* J Infect. 2003 46(2):78-86.

Hedlund J., Christenson B., Lundbergh P., Ortqvist A. *Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up.* Vaccine 2003 21:3906-11.

Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O., Benson P., Barlow W.E., Adams A.L., Hanson C.A., Mahoney L.D., Shay D.K., Thompson W.W.; *Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults.* N Engl J Med. 2003 348(18):1747-55.

Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F., Clermont G., Scott Watson R., Linde-Zwirble W.T. *Hospitalized community acquired pneumonia in the elderly: age and sex related patterns of care and outcome in the United States.* Am J Respir Crit Care Med 2002 165:766-72.

Mangtani P., Cutts P., Hall A.J. *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of evidence.* Lancet Infect Dis 2003 3:71-8.

Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr. *Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group.* Arch Intern Med 1997 157:1709-18.

Moore R.A., Wiffen P.J., Lipsky B.A. *Are the pneumococcal vaccines effective? Meta analysis of the prospective trials.* BMC Family Practice 2000 1:1.

Moro M.L., Pantosti A., Boccia D.; Gruppo EARSS-Italia. *Antibiotic microbial resistance surveillance in invasive infections caused by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus: the EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) project in Italy (April 1999-April 2000).* Ann Ig. 2002-14(5):361-71.

Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A. *The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease.* Arch Intern Med 1999 159:2437-42.

Porath A., Schlaeffer F., Lieberman D. *The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults.* J. Infect 1997 34:41-[26].

ROBINSON K.A., BAUGHMAN W., ROTHROCK G., BARRETT N.L., PASS M., LEXAU C. et al. *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era.* JAMA 2001 285:1729-35.

STRAETEMANS M., SANDERS E.A., VEENHOVEN R.H., SCHILDER A.G., DAMOISEAUX R.A., ZIELHUIS G.A. *Review of randomized trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media.* Pediatr Infect Dis 2003 22:515-24.

WAGNER C., POPP W., POSCH M., VLASICH C., ROSENBERGER-SPITZY A. *Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study.* Gerontology 2003 49:246-50.

WATSON L., WILSON B.J., WAUGH N. *Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults.* Vaccine 2002 20:2166-73.

WEAVER M., KRIEGER J., CASTORINA J., WALLS M., CISKE S. *Cost-effectiveness of combined outreach for the pneumococcal and influenza vaccines.* Arch Intern Med. 2001 161(1):111-20.

WUORIMAA T., KAYHTY H. *Current state of pneumococcal vaccines.* Scand J. Immunol. 2002 56(2):111-29.

ZIMMERMAN R.K., SANTIBANEZ T.A., FINE M.J., JANOSKY J.E., NOWALK M.P., BARDELLA I.J., RAYMUND M., WILSON S.A. *Barriers and facilitators of pneumococcal vaccination among the elderly.* Vaccine. 2003 21(13-14):1510-7.

05A03255

AUGUSTA IANNINI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G503063/1) Roma, 2005 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
95024	**ACIREALE (CT)**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via Caronda, 8-10	095	7647982	7647982
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
04011	**APRILIA (LT)**	CARTOLERIA SNIDARO	Via G. Verdi, 7	06	9258038	9258038
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70121	**BARI**	LIBRERIA UNIVERSITÀ E PROFESSIONI	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	4218740	4210565
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
20091	**BRESSO (MI)**	CARTOLIBRERIA CORRIDONI	Via Corridoni, 11	02	66501325	66501325
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
06034	**FOLIGNO (PG)**	LIBRERIA LUNA	Via Gramsci, 41	0742	344968	344968
03100	**FROSINONE**	L'EDICOLA	Via Tiburtina, 224	0775	270161	270161
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684
20121	**MILANO**	FOROBONAPARTE	Foro Buonaparte, 53	02	8635971	874420
70056	**MOLFETTA (BA)**	LIBRERIA IL GHIGNO	Via Campanella, 24	080	3971365	3971365

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
80139	**NAPOLI**	LIBRERIA MAJOLO PAOLO	Via C. Muzy, 7	081	282543	269898
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO	Via Tommaso Caravita, 30	081	5800765	5521954
84014	**NOCERA INF. (SA)**	LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO	Via Nicotera, 47	081	5177752	5152270
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
35122	**PADOVA**	LIBRERIA DIEGO VALERI	Via dell'Arco, 9	049	8760011	659723
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90128	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Via Ruggero Settimo, 37	091	589442	331992
90145	**PALERMO**	LIBRERIA COMMISSIONARIA G. CICALA INGUAGGIATO	Via Galileo Galilei, 9	091	6828169	6822577
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6177342
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06087	**PERUGIA**	CALZETTI & MARIUCCI	Via della Valtiera, 229	075	5997736	5990120
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00195	**ROMA**	COMMISSIONARIA CIAMPI	Viale Carso, 55-57	06	37514396	37353442
00161	**ROMA**	L'UNIVERSITARIA	Viale Ippocrate, 99	06	4441229	4450613
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
45100	**ROVIGO**	CARTOLIBRERIA PAVANELLO	Piazza Vittorio Emanuele, 2	0425	24056	24056
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
07100	**SASSARI**	MESSAGGERIE SARDE LIBRI & COSE	Piazza Castello, 11	079	230028	238183
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
21100	**VARESE**	LIBRERIA PIROLA	Via Albuzzi, 8	0332	231386	830762
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **presso le librerie concessionarie indicate (elenco consultabile sul sito www.ipzs.it)**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando il codice fiscale per i privati. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2005 (salvo conguaglio) (*)

Ministero dell'Economia e delle Finanze - *Decreto 24 dicembre 2003 (G.U. n. 36 del 13 febbraio 2004)*

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

		CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	(di cui spese di spedizione € 219,04)	- annuale	€ **400,00**
	(di cui spese di spedizione € 109,52)	- semestrale	€ **220,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	(di cui spese di spedizione € 108,57)	- annuale	€ **285,00**
	(di cui spese di spedizione € 54,28)	- semestrale	€ **155,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€ **68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€ **168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€ **65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€ **167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 344,93)	- annuale	€ **780,00**
	(di cui spese di spedizione € 172,46)	- semestrale	€ **412,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 234,45)	- annuale	€ **652,00**
	(di cui spese di spedizione € 117,22)	- semestrale	€ **342,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € **80,00** *il versamento relativo al tipo di abbonamento alla* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2005.*

BOLLETTINO DELLE ESTRAZIONI

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **88,00**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II (inserzioni)

Abbonamento annuo	*(di cui spese di spedizione € 120,00)*		€ **320,00**
Abbonamento semestrale	*(di cui spese di spedizione € 60,00)*		€ **185,00**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione)		€ 1,00	

I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni		€ **180,00**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00	

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

Restano confermati gli sconti in uso applicati ai soli costi di abbonamento

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.